Modifications du sommeil au cours du vieillissement : impact sur la mémoire prospective et lien avec le style de vie

Stephane Rehel

▶ **To cite this version:**

Stephane Rehel. Modifications du sommeil au cours du vieillissement : impact sur la mémoire prospective et lien avec le style de vie. Psychologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC048 . tel-02927227

HAL Id: tel-02927227
https://theses.hal.science/tel-02927227

Submitted on 1 Sep 2020

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.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité PSYCHOLOGIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Modifications du sommeil au cours du vieillissement : impact sur la mémoire prospective et lien avec le style de vie

Présentée et soutenue par
Stephane REHEL

Thèse soutenue publiquement le 10/12/2019 devant le jury composé de		
M. DAVID CLARYS	Professeur des universités, Université de Poitiers	Rapporteur du jury
Mme ANNE-MARIE ERGIS	Professeur des universités, Université Paris 5 Descartes	Rapporteur du jury
Mme FRANÇOISE BERTRAN	Praticien hospitalier, CHU de Caen	Membre du jury
M. ÉRIC SALMON	Professeur praticien hospitalier, Université de Liège - Belgique	Président du jury

Thèse dirigée par GERALDINE RAUCHS et GAELLE CHETELAT, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ÉCOLE DOCTORALE 556 HSRT
Normandie Université

Neuropsychologie & Imagerie de la Mémoire Humaine 1077

Remerciements

Cette thèse a été un travail de longue haleine qui a occupé cinq années de ma vie, depuis mon arrivée en première année de Master jusqu'à aujourd'hui. Ainsi, avant de vous présenter mon travail, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu et permis d'aller au bout de cette belle aventure humaine.

Je souhaite, tout d'abord, remercier les membres du jury, notamment le Pr Anne-Marie Ergis et le Pr David Clarys pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit. Merci également au Dr Françoise Bertran et au Pr Eric Salmon d'être examinateurs de ce travail.

Je remercie Francis Eustache et Béatrice Desgranges, directeurs de l'unité U1077, de m'avoir accueilli au sein de leur unité de recherche pour mes stages de Master et cette thèse.

Géraldine, merci beaucoup pour ton encadrement et ta confiance. J'ai énormément appris au cours de ces années, à la fois sur le travail de chercheur mais aussi sur mes propres capacités. Malgré mes interrogations, tu n'as cessé de me motiver à continuer, et c'est grâce à cela que je peux aujourd'hui être fier d'être allé jusqu'au bout de ce travail ! Cette thèse aura été une expérience professionnelle enrichissante et je te remercie de m'avoir donné l'opportunité de la vivre !

Gaël, je souhaite également te remercier pour ton encadrement et tes conseils qui m'ont permis de prendre du recul sur mon travail tout au long de ces trois années, mais aussi pour m'avoir donné la chance de faire partie de l'équipe Age-Well. J'ai hâte de voir les prochains résultats de ce projet !

Merci d'ailleurs à tous les membres de l'équipe Age-Well sans qui le projet ne fonctionnerait pas : Géraldine P., Aurélia, Gwendoline, Florence, Valérie, Clarisse, Anne C., Anne Q., Eglantine, Brigitte, Siya, Sébastian, Marc.

Aux postdocs' cycéroniens, merci à Alex, Eider, Robin et Marie, avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger à la fois sur des aspects scientifiques mais aussi d'autres sujets moins sérieux. Alex : je dois me remettre aux échecs si je veux pouvoir te concurrencer !

Aux étudiants de la bibliothèque, présents et passés, merci beaucoup pour tous ces bons moments sans lesquels ces trois années de thèse n'auraient pas été aussi agréables ! Merci à Edelweiss, Angéline, Elizabeth, Giovanni, Francesca, Cassandre, Najlaa, Anaïs et Pierre, dernier arrivé dans cette belle aventure et qui prendra le relais de la team sommeil ! Clémence, merci beaucoup pour ton écoute et tes conseils lorsque les choses n'allaient pas comme je l'espérais, et pour ces chansons Disney écoutées à fond dans ton bureau lorsque plus personne n'était présent dans la bibliothèque ! Nicolas L., merci de m'avoir encadré durant mon stage de master, d'être venu avec moi au CHU le matin et le soir pour les manips du protocole IMPRO, et pour avoir travaillé avec moi sur le premier article de cette thèse !

Aux voisins proches de la bibliothèque et compagnons de repas du midi : Marion et Léo (ou Mario), duo de choc inséparable, Matthieu, Alison, Nico C. et Shail. Nos discussions alambiquées et totalement décousues vont me manquer !

Inès et Charlotte, merci beaucoup pour votre soutien et toutes ces pauses café au cours desquelles nous refaisions le monde et parlions de tout et de rien pour échapper à nos analyses en cours et nos problèmes informatiques !

A la team sommeil, ma seconde famille avec qui j'ai partagé énormément de choses (dont les joies des examens de polysomnographie et du scorage) :

- Valentin, te voilà désormais senior / expert polysomnographie, fais bon usage de toutes ces connaissances et surtout bon courage pour ces années à venir !
- Alice, je te remercie pour tous tes conseils qui m'ont permis de prendre du recul à la fois sur le travail de recherche mais aussi sur des éléments plus personnels. Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite dans ton nouveau poste, et espère que nous aurons l'occasion de nous revoir, pourquoi pas autour d'un verre… à consommer, bien sûr, avec modération !
- Claire, alias Spindle (ou Spont, je t'avoue avoir oublié qui est qui !), ma binôme Sommeil, merci beaucoup pour toute l'aide que tu m'as apportée, pour les réunions scientifiques improvisées, pour les polysomnographies aux impédances capricieuses, le scorage nocturne des enregistrements EEG et les crises de nerfs associées, les sushis du mercredi midi (les fameux sushis de la récompense !)… Je ne pourrai pas réussir à résumer en quelques lignes ces trois années riches en événements, mais je garderai un excellent souvenir de notre duo ! Je te souhaite plein de bonnes choses pour ta prochaine expérience à l'autre bout du monde et espère également que nous aurons l'occasion de nous revoir !

Aux personnes extérieures au laboratoire, à mes amis de longues dates qui m'ont aidé à traverser ces années sans réellement comprendre ce que je faisais de mes journées… Merci à Marcellin, Typhaine, Anthony, Laurène, Julien, Camille T., Camille G., Nico, Alex, Antoine. Merci pour ces soirées, ces cinémas, ces restaurants, ces super moments à raconter n'importe quoi qui m'ont permis de faire des coupures et ne plus penser, l'espace d'un instant, à la thèse.

A ma famille, mes parents, ma sœur, merci beaucoup pour votre soutien. Vous avez toujours été là pour me motiver à continuer, malgré les obstacles que pouvaient imposer les études universitaires.

Enfin, je souhaite remercier celle qui partage ma vie aujourd'hui, sans qui je n'aurais jamais eu le courage d'aller au bout. Ingrid, ma chère et tendre, je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que tu as dû faire, pour avoir supporté mes absences, mes crises de nerfs et ma négligence pendant ces cinq longues années. Je promets de rattraper tout ce temps perdu !

Sommaire

INDEX DES FIGURES 1
INDEX DES ABREVIATIONS 2
PREAMBULE 3

PARTIE I – SOMMEIL ET COGNITION AU COURS DU VIEILLISSEMENT

I. LE SOMMEIL 5
1. ÉTATS DE VIGILANCE 5
1.1. L'éveil 6
1.2. Le sommeil lent 6
1.3. Le sommeil paradoxal 8
1.4. Architecture du sommeil 9
2. REGULATIONS CIRCADIENNE ET HOMEOSTATIQUE DU SOMMEIL 10
2.1. Le processus circadien 10
2.2. Le processus homéostatique 10
2.3. Régulation du cycle veille-sommeil 11
3. OUTILS D'EXPLORATION DU SOMMEIL 12
3.1. Les méthodes subjectives 12
3.2. Les méthodes objectives 15
4. FONCTIONS DU SOMMEIL 17
4.1. Conservation de l'énergie 18
4.2. Restauration cellulaire 19
4.3. Fonctions liées à la plasticité synaptique 19
5. ÉVOLUTION DU SOMMEIL AU COURS DU VIEILLISSEMENT 21
5.1. Plainte de sommeil 21
5.2. Modifications objectives 22

II. SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT COGNITIF 25
1. PLAINTE DE SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT COGNITIF 25
2. QUALITE OBJECTIVE DE SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT COGNITIF 28

III. RELATIONS ENTRE SOMMEIL ET MEMOIRE AU COURS DU VIEILLISSEMENT 32
1. MEMOIRE ET VIEILLISSEMENT NORMAL 32
1.1. Mémoire épisodique 33
1.2. Mémoire de travail 35
1.3. Mémoire sémantique 36
1.4. Mémoire procédurale 37
2. ROLE DU SOMMEIL DANS LA CONSOLIDATION DES SOUVENIRS 38
2.1. Études princeps 38
2.2. Précisions méthodologiques 39
2.3. Sommeil et mémoire procédurale 39
2.4. Sommeil et mémoire épisodique 41
2.5. Modèles explicatifs de la consolidation mnésique au cours du sommeil 42
3. SOMMEIL ET MEMOIRE AU COURS DU VIEILLISSEMENT 50
3.1. Sommeil et mémoire épisodique chez le sujet âgé 50
3.2. Sommeil et mémoire procédurale chez le sujet âgé 53

IV. SOMMEIL ET MEMOIRE PROSPECTIVE AU COURS DU VIEILLISSEMENT 56
1. LA MEMOIRE PROSPECTIVE 56
2. ÉVALUATION DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE 59
2.1. Questionnaires de mémoire et de plainte 59
2.2. Évaluation de la mémoire prospective 60
3. MEMOIRE PROSPECTIVE ET VIEILLISSEMENT 61

3.1. Effet de l'âge sur le rappel des intentions 61
3.2. Effet paradoxal de l'âge sur la mémoire prospective 62
4. APPORTS DE LA REALITE VIRTUELLE A LA COMPREHENSION DES EFFETS DE L'AGE SUR LA MEMOIRE PROSPECTIVE 65
4.1. Réalité virtuelle, immersion et sentiment de présence 66
4.2. Réalité virtuelle et neuropsychologie 66
4.3. Réalité virtuelle et mémoire prospective 68
5. SOMMEIL ET MEMOIRE PROSPECTIVE 70

PARTIE II – RÉSERVE COGNITIVE, STYLE DE VIE ET SOMMEIL AU COURS DU VIEILLISSEMENT

I. CAPACITES DE RESERVE ET VIEILLISSEMENT COGNITIF 73
1. LE CONCEPT DE RESERVE 73
1.1. Réserve cérébrale (modèle passif) 75
1.2. Réserve cognitive (modèle actif) 76
2. MARQUEURS DE LA RESERVE 82
2.1. Quotient intellectuel 82
2.2. Le niveau d'étude 83
2.3. L'activité professionnelle 84
2.4. Le style de vie 84

II. STYLE DE VIE ET VIEILLISSEMENT COGNITIF 86
1. ACTIVITE PHYSIQUE ET COGNITION 86
1.1. Effet de l'activité physique sur la cognition 86
1.2. Interrelation entre sommeil et activité physique 89
2. ACTIVITES COGNITIVES ET COGNITION 91
2.1. Programmes d'entraînement cognitif 91
2.2. Stimulations cognitives 93
3. RELATIONS SOCIALES ET COGNITION 95
3.1. Concepts autour de l'activité sociale 95
3.2. Relations sociales et cognition au cours du vieillissement 96

PARTIE III – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

PARTIE IV – ARTICLE 1 : EFFECT OF SLEEP AND AGE ON PROSPECTIVE MEMORY CONSOLIDATION: A WALK IN A VIRTUAL MUSUEM 101

PARTIE V – ARTICLE 2 : IMPACT OF LIFESTYLE AND COGNITIVE RESERVE ON THE ASSOCIATIONS BETWEEN SLEEP AND COGNITION IN AGEING 124

PARTIE VI – DISCUSSION GÉNÉRALE

I. IMPACT DU SOMMEIL SUR LA COGNITION 163

II. RESERVE COGNITIVE ET REFLEXIONS SUR LA PERIODE CRITIQUE 166
1. UN EFFET DE LA RESERVE COGNITIVE ? 166
2. UNE FENETRE TEMPORELLE CRITIQUE ? 1699

III. PERSPECTIVES 171

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES
ANNEXES

Index des figures

Figure 1 : Caractéristiques des rythmes du cerveau lors des différents états de vigilance observés par électroencéphalographie. 7

Figure 2 : Hypnogramme d'un individu jeune représentant le déroulé de sa nuit de sommeil. 9

Figure 3 : Modèle de régulation du cycle veille-sommeil par le processus homéostatique et circadien. 11

Figure 4 : Agenda de sommeil et de vigilance. 13

Figure 5 : Actimètre et enregistrement du cycle activité-repos... 17

Figure 6 : Hypnogrammes d'un jeune adulte et d'un sujet âgé illustrant les modifications de l'architecture du sommeil au cours du vieillissement. 23

Figure 7 : Représentation de l'effet de l'âge sur la durée des différents stades de sommeil, de la durée des éveils nocturnes et de la latence d'endormissement. 24

Figure 8 : Modèle MNESIS (Memory Neostructural Inter-Systemic model). 33

Figure 9 : Modèle du dialogue hippocampo-néocortical. 44

Figure 10 : Modèle de l'homéostasie synaptique. 48

Figure 11 : Étapes et caractéristiques de la mémoire prospective. 57

Figure 12 : Étapes et caractéristiques de la mémoire prospective. 57

Figure 13 : Illustration du rôle médiateur de la réserve cognitive sur la relation entre la progression de la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et ses manifestations cliniques. 74

Index des abréviations

Aβ = Peptide bêta amyloïde
ACG = Aptitude Cognitive Générale
AD = *Alzheimer's Disease*
AHI = *Apnea-Hypopnea Index*
APOE = Apolipoprotéine E
BDNF = *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
CAQ = *Cognitive Activity Questionnaire*
EB = *Event-Based*
ECG = Électrocardiogramme
EEG = Électroencéphalographie
EMG = Électromyogramme
EOG = Électro-oculogramme
ESS = *Epworth Sleepiness Scale* / Échelle de Somnolence d'Epworth
HAROLD = *Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*
IQ / QI = *Intelligence Quotient* / Quotient Intellectuel
IRMf = Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle
ISI = *Insomnia Severity Index* / Index de Sévérité de l'Insomnie
MAQ = *Modifiable Activity Questionnaire*
MMSE = *Mini Mental State Examination*
MP / PM = Mémoire Prospective / *Prospective Memory*
N1 = Stade 1 de sommeil
N2 = Stade 2 de sommeil
N3 / SLP / SWS = Stade 3 de sommeil / Sommeil Lent Profond / *Slow-Wave Sleep*
NREM = Sommeil non-REM
PASA = *Posterior-Anterior Shift with Aging*
Processus C = Processus circadien
Processus S = Processus homéostatique
PSG = Polysomnographie / *Polysomnography*
PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index* / Index de la qualité de sommeil de Pittsburgh
REM = *Rapid-Eye Movement*
SE = *Sleep Efficiency*
SOL = *Sleep Onset Latency*
TB = *Time-Based*
TEP = Tomographie par Émission de Positons
TST = *Total Sleep Time*
WASO = *Wake After Sleep Onset*

Préambule

Le sommeil occupe un tiers de notre vie et son importance est cruciale pour notre santé, à la fois physique et mentale. En effet, il est clairement établi que les troubles du sommeil, quelle que soit leur nature, ont un retentissement majeur sur la qualité de vie : augmentation du risque cardiovasculaire, dégradation de l'humeur mais aussi perturbation du fonctionnement cognitif.

Le vieillissement s'accompagne généralement d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme mais aussi d'une altération progressive du sommeil, tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif. De nombreuses recherches ont en effet mis en évidence que l'avancée en âge entraîne un allongement de la durée d'endormissement, une réduction du temps de sommeil effectif ainsi qu'une augmentation des périodes de veille au cours de la nuit. A ces modifications de l'architecture s'ajoute également une transformation de la microstructure du sommeil, qui tend à devenir moins profond et plus fragmenté avec le temps. Ces modifications se traduisent par une plainte de sommeil chez près de la moitié des personnes âgées, et constituerait un facteur de risque de déclin cognitif.

En parallèle, compte tenu du vieillissement de la population, une attention toute particulière est portée depuis plusieurs années sur les facteurs permettant de ralentir le déclin cognitif et de favoriser un vieillissement réussi. Parmi ces facteurs, il est admis qu'un style de vie sain, enrichi et cognitivement stimulant aurait un impact bénéfique sur le fonctionnement cognitif et la santé de manière générale à un âge avancé. Cependant, l'impact de l'association entre le style de vie et la qualité de sommeil sur la cognition des seniors reste encore mal connu.

L'objectif de cette thèse est donc d'explorer les liens entre sommeil et cognition au cours du vieillissement et de déterminer dans quelle mesure le style de vie peut moduler cette relation. Ce travail est divisé en deux parties, chacune articulée autour d'une étude originale. La première partie porte sur l'étude des modifications du sommeil au cours du vieillissement et leur impact sur le processus de consolidation mnésique. Les premiers chapitres de cette partie présentent les principales caractéristiques du sommeil, les moyens de l'évaluer, son évolution avec l'avancée en âge d'une part, et sa relation avec la

mémoire chez le sujet jeune et dans le vieillissement d'autre part. L'étude associée à cette première partie vise à déterminer l'effet de l'âge sur le processus de consolidation des intentions de mémoire prospective au cours du sommeil à travers une épreuve originale en réalité virtuelle.

Découlant de la première étude, la seconde partie est consacrée à l'exploration des liens entre la qualité de sommeil et les facteurs du style de vie, et leur impact sur la cognition à un âge avancé. Elle présente également une partie théorique qui met l'accent sur le concept de réserve cognitive, un style de vie sain et cognitivement stimulant, et leur impact sur la cognition au cours du vieillissement. Le second article, quant à lui, a pour objectif de déterminer l'impact de certains facteurs du style de vie, dont la pratique d'une activité physique et l'engagement cognitif au cours de la vie, et de la réserve cognitive sur le sommeil et la cognition chez une population de sujets âgés.

Les résultats ainsi obtenus permettront de mieux comprendre les relations entre les modifications du sommeil et l'évolution de la cognition au cours du vieillissement normal, et de préciser également dans quelle mesure le style de vie et la réserve cognitive peuvent moduler la relation entre la qualité de sommeil et la cognition à un âge avancé.

PARTIE I
SOMMEIL ET COGNITION AU COURS DU VIEILLISSEMENT

I. Le sommeil

Plus que le fait de se reposer et de récupérer, le sommeil est une fonction vitale qui assure le bon fonctionnement de l'organisme. Il est défini comme une suspension périodique normale et réversible de la conscience pendant laquelle les réserves cérébrales d'énergie sont reconstituées (Billiard, 2008 ; Vyazovskiy, 2015, pour revue). Le sommeil n'est pas un état passif, mais au contraire un processus dynamique impliquant des variations physiologiques importantes tout au long de la vie. Cependant, malgré les nombreux travaux réalisés ces dernières années, ses fonctions restent paradoxalement mal connues (Zielinski et al., 2016, pour revue).

Dans ce premier chapitre, nous ferons une présentation du sommeil et des stades qui le composent, puis nous préciserons ses fonctions et les méthodes qui permettent son évaluation, et conclurons par les modifications qu'il subit au cours du vieillissement.

1. États de vigilance

L'Homme est soumis à trois états de vigilance que sont la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Le sommeil se distingue de la veille par une perte de conscience temporaire, s'accompagnant d'une diminution progressive du tonus musculaire. Toutefois, le sommeil est un état réversible au cours duquel l'organisme demeure capable de réagir aux stimulations externes mais dans une moindre mesure, ce qui permet de le distinguer du coma (Cologan et al., 2010, pour revue).

Grâce à la polysomnographie, méthode de référence pour l'enregistrement et l'exploration du sommeil, il est possible de distinguer les différents stades qui composent le sommeil. Chacun d'entre eux se caractérise par une activité cérébrale électrophysiologique et neurochimique distinctes, et sont classés de manière conventionnelle selon l'activité électrique corticale, musculaire et oculomotrice (voir Figure 1).

1.1. L'éveil

L'éveil regroupe tous les moments conscients dans la journée et au cours de la nuit, durant laquelle le corps et le cerveau sont en activité constante. Il se caractérise par la présence de deux types d'ondes cérébrales sur le tracé électroencéphalographique (EEG) mais aussi d'un tonus musculaire élevé et de nombreux mouvements oculaires rapides. Selon l'ouverture ou la fermeture des yeux, la veille peut être découpée en deux sous-états distincts : l'éveil actif et l'éveil calme.

Au cours de l'éveil actif, les yeux sont grands ouverts et mobiles, et les mouvements sont fréquents et rapides. Le cerveau est en alerte, et le rythme cérébral est constitué d'ondes de faible amplitude et de fréquence rapide (comprise entre 13 et 30 Hz), appelées ondes *bêta*. Durant la veille calme les mouvements oculaires sont moins rapides. Lorsque les yeux se ferment, le tracé EEG enregistré se caractérise par la présence d'ondes *alpha*, dont l'amplitude est augmentée par rapport à l'activité de l'éveil actif, et de fréquence comprise entre 8 et 12 Hz (Figure 1).

1.2. Le sommeil lent

La dénomination « sommeil lent » s'explique par deux évolutions caractéristiques au niveau du tracé EEG : une augmentation de l'amplitude et un ralentissement progressif des ondes électriques corticales. Le sommeil lent (ou sommeil NREM pour *non Rapid Eye Movement* par opposition au sommeil paradoxal dénommé *REM sleep* en anglais) constitue environ 75% du temps de sommeil total. Il se divise en trois stades de profondeur croissante : les stades N1 et N2, regroupés sous le terme de sommeil lent léger, et le stade N3 correspondant au sommeil lent profond ou sommeil à ondes lentes (*slow wave sleep*).

1.2.1. Le stade N1

Le stade N1 correspond à un stade intermédiaire entre la veille calme et le sommeil, et représente moins de 5% de la durée totale de sommeil. Le tracé EEG, jusqu'ici composé d'ondes *alpha* caractéristiques de la veille calme, est marqué par l'apparition d'ondes de faible amplitude et de fréquences mixtes (ondes thêta situées entre 4 et 8 Hz), mais aussi de « pointes vertex » (ondes aigues de grande amplitude et de courte durée ; Figure 1). Le

tonus musculaire du sujet diminue progressivement, et les yeux décrivent sous les paupières des mouvements lents qui disparaissent dès l'entrée en stade N2.

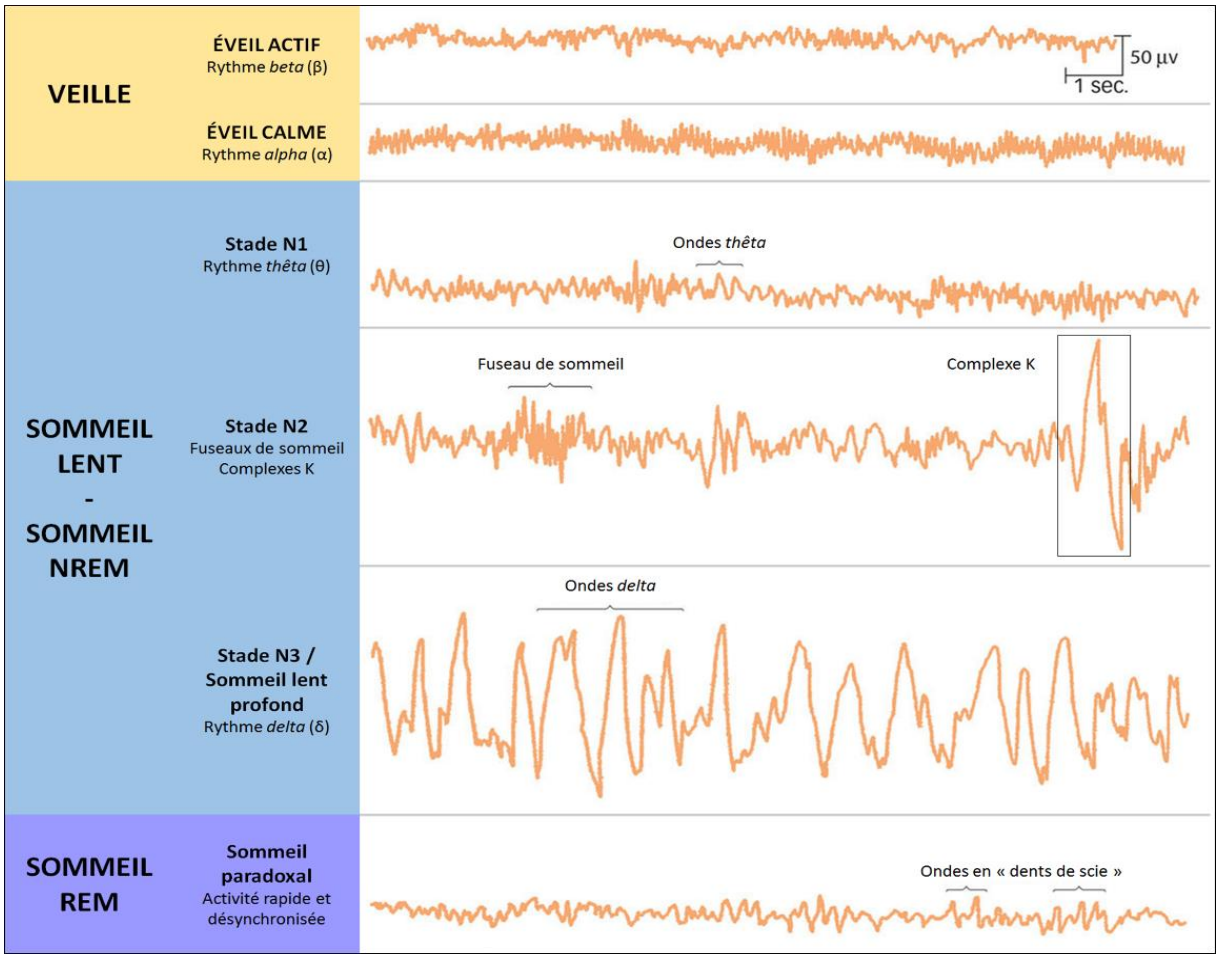

Figure 1 : *Caractéristiques des rythmes du cerveau lors des différents états de vigilance (veille, sommeil lent (ou NREM), sommeil paradoxal (ou sommeil REM) observés par électroencéphalographie. Adapté de de Šušmáková, 2004.*

1.2.2. Le stade N2

Le stade N2 est quant à lui beaucoup plus important car il occupe environ 50% du temps total de sommeil. Outre la présence d'ondes *thêta*, il est caractérisé par la survenue de deux éléments typiques : les complexes K et les fuseaux de sommeil (Figure 1).

Les complexes K sont de grandes ondes biphasiques de basse fréquence nettement visibles sur le tracé et dont l'amplitude varie brusquement : ils consistent en un pic de dépolarisation de grande amplitude, généralement supérieure à 100 µV, suivi immédiatement par une repolarisation. Les fuseaux de sommeil ou « spindles », quant à eux, correspondent à des trains d'ondes croissantes et décroissantes de fréquence située entre 10 et 16 Hz, apparaissant par bouffées d'une durée allant de 0,5 à 2 secondes. En

plus d'une diminution du tonus musculaire, le stade N2 s'accompagne d'une abolition des mouvements oculaires, d'une diminution de la température et du rythme cardiaque, mais aussi d'une régulation de la respiration, qui ont pour but de préparer le corps au sommeil (Brown et al., 2012, pour revue).

1.2.3. Le stade N3

Le stade N3 constitue le sommeil lent profond (SLP) et représente environ 25% du temps total de sommeil. Il se caractérise sur l'électroencéphalogramme par des ondes lentes et de grande amplitude appelées ondes *delta*, de fréquence comprise entre 0,5 et 4 Hz (Figure 1). Selon la classification des stades de sommeil, on considère que le dormeur se trouve en stade N3 lorsqu'au moins 20% d'ondes lentes sont présentes sur le tracé EEG. Durant ce stade, le pouls et le rythme respiratoire sont lents et réguliers, le tonus musculaire est faible et les mouvements oculaires sont absents. De plus, la réactivité aux stimulations extérieures est très faible, et le sujet est difficile à réveiller. Il s'agit du stade le plus récupérateur sur le plan physique, notamment en raison de la sécrétion de l'hormone de croissance qui a lieu durant ce stade de sommeil (Feinberg, 2000).

1.3. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal fut découvert en 1953 par Azerinsky et Kleitman. Les connaissances de la physiologie de ce stade de sommeil ont également largement bénéficié des travaux du neurobiologiste lyonnais Michel Jouvet. Le terme de sommeil paradoxal tire son origine du contraste entre l'activité EEG comparable à celle observée au cours de la veille et l'abolition totale du tonus musculaire. Michel Jouvet parle d'ailleurs de « véritable orage cérébral ». Le sommeil paradoxal représente 20 à 25% du temps total de sommeil, et sa survenue tranche avec celle du sommeil lent profond. En effet, il se caractérise par une respiration et un rythme cardiaque irréguliers, l'apparition concomitante de bouffées de mouvements oculaires rapides, d'une atonie musculaire et d'ondes EEG de fréquence mixte (15 à 30 Hz) et de bas voltage ressemblant au stade N1, avec une absence quasi-totale de complexes K et de fuseaux de sommeil. Des ondes dites en « dents de scie » peuvent apparaître dans les régions frontales, correspondant à de brefs trains de pointes lentes de faible amplitude, conjointement avec les bouffées de mouvements oculaires rapides (Peever & Fuller, 2016, pour revue).

1.4. Architecture du sommeil

Grâce à la polysomnographie, il est possible d'établir un hypnogramme, c'est-à-dire un diagramme permettant de suivre l'enchaînement des différents stades décrits précédemment. Chez l'Homme, les stades de sommeil se succèdent de façon cyclique. Chaque cycle, d'une durée moyenne de 90 minutes, débute par une courte phase d'endormissement (N1), suivie par les phases de sommeil lent léger (N2) et de sommeil lent profond (N3) avant de s'achever par une période de sommeil paradoxal. Une nuit classique est constituée de quatre à six cycles, généralement entrecoupés de brèves phases d'éveil.

A mesure que les cycles de sommeil se succèdent, la durée de sommeil lent profond diminue alors que celle des épisodes de sommeil paradoxal augmente. Ainsi, chez le jeune adulte, le sommeil lent profond prédomine au cours de la première moitié de la nuit, tandis que la seconde est constituée d'une proportion de sommeil paradoxal plus importante, alternant avec des épisodes de sommeil lent léger (N2 ; voir Figure 2).

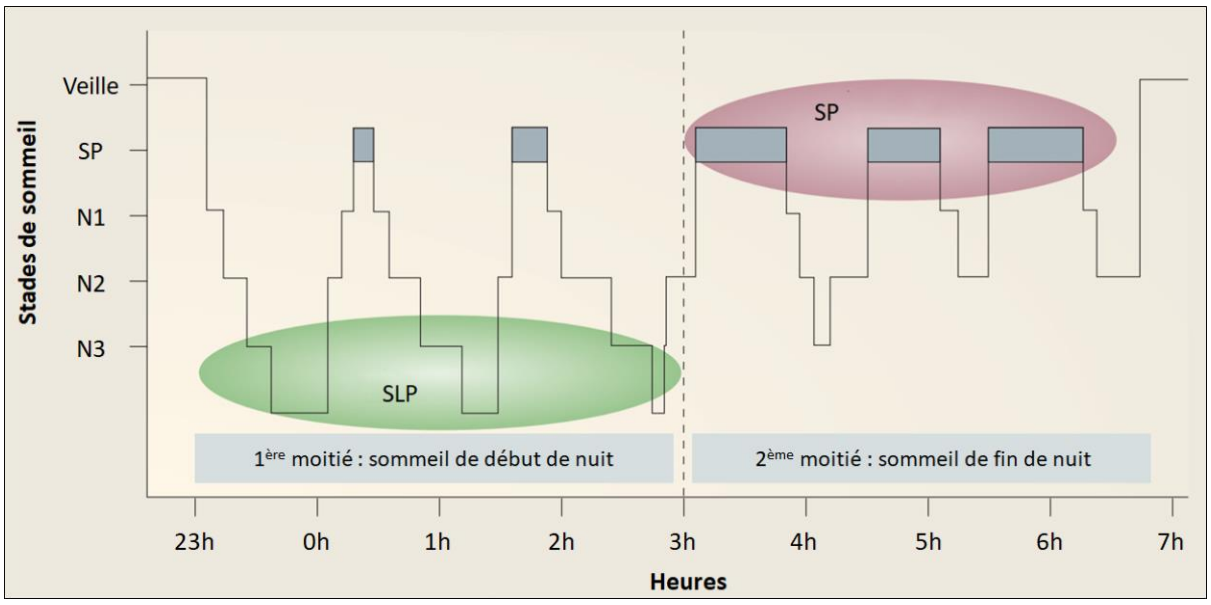

Figure 2 : *Hypnogramme d'un individu jeune représentant le déroulé de sa nuit de sommeil : veille, sommeil paradoxal (SP), sommeil lent léger (N1 et N2) et profond (N3). En vert, les épisodes de sommeil lent profond (SLP), qui prédominent au cours du sommeil de début de nuit. En violet, les épisodes de sommeil paradoxal, majoritaires au cours du sommeil de fin de nuit. Adapté de la revue de Diekelmann & Born., 2010.*

2. Régulations circadienne et homéostatique du sommeil

L'alternance entre veille et sommeil est soumise à un rythme biologique dit circadien qui évolue sur une période proche de 24 heures (*circa* signifiant « autour » et *dies* « jour »). D'après le modèle proposé par Borbély en 1982, deux processus distincts permettent la régulation des périodes d'activité et de sommeil : le processus circadien et le processus homéostatique (Borbély, 1982).

2.1. Le processus circadien

Le processus circadien, ou processus C, représente l'évolution de la propension au sommeil et à la veille au cours d'une journée de 24 heures. Il dépend du contrôle d'une horloge biologique interne, située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (Borbély, 1982 ; Daan et al., 1984). Au travers de cascades moléculaires ayant lieu au sein des neurones de cette région cérébrale, la régulation circadienne a pour rôle de maintenir l'activité rythmique du sommeil, basée sur une période endogène légèrement supérieure à 24 heures, et ce indépendamment de la quantité d'éveil ou de sommeil.

Toutefois, cette période endogène n'étant pas exactement de 24h, un mécanisme de synchronisation est indispensable afin d'empêcher un décalage progressif du rythme veille-sommeil. Ainsi, la régulation circadienne a également pour fonction de favoriser la synchronisation des périodes d'activité et de sommeil sur le cycle jour-nuit, notamment grâce à des synchroniseurs externes, appelés « Zeitgebers ». Ces synchroniseurs peuvent être de différentes formes : des facteurs comportementaux, tels que les contraintes et rythmes sociaux ou les habitudes alimentaires, mais également des facteurs environnementaux, dont la lumière qui demeure le synchroniseur le plus important (Dijk & Archer, 2009 ; Claustrat, 2014, pour revues).

2.2. Le processus homéostatique

Alors que le processus circadien contrôle les horaires de sommeil, le processus homéostatique, également appelé processus S, reflète la propension à s'endormir au cours du nycthémère en fonction des besoins de sommeil d'un individu. Il correspond dans un premier temps à l'accumulation d'une pression de sommeil tout au long de la journée, puis

à sa diminution au cours de la nuit suivante (Borbély & Achermann, 1999). Dans le cas d'un éveil prolongé ou d'une privation de sommeil, la pression de sommeil continuera d'augmenter jusqu'à saturation, causant par conséquent un phénomène de somnolence chez le sujet.

2.3. Régulation du cycle veille-sommeil

D'après le modèle de Borbély illustré en Figure 3, les processus circadien et homéostatique jouent un rôle conjoint dans la régulation du cycle veille-sommeil (Borbély, 1982). La relation associant ces deux processus est graphiquement modélisée par deux courbes : une courbe sinusoïdale pour le processus circadien C à laquelle se superpose la courbe illustrant l'évolution du processus homéostasique S. Le processus S augmente exponentiellement durant la veille jusqu'à atteindre la courbe supérieure de propension circadienne au sommeil, favorisant ainsi l'endormissement. Au cours du sommeil, le processus S décroît jusqu'à atteindre la courbe inférieure de propension circadienne à la veille, aboutissant au réveil.

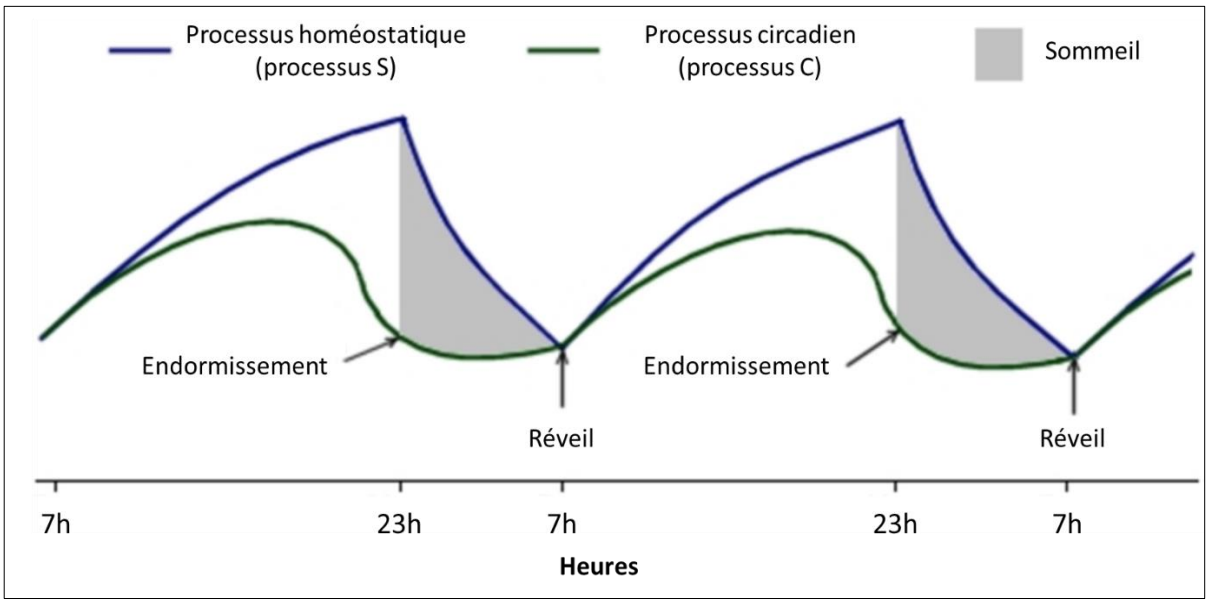

Figure 3 : *Modèle de régulation du cycle veille-sommeil par le processus homéostatique (processus S, en bleu) et circadien (processus C, en vert). Illustration adaptée de Luke Mastin (consultée sur le site http://www.lukemastin.com/sleep/how_twoprocess.html).*

De façon générale, ces deux processus fonctionnent en opposition de phase de telle sorte à maintenir une bonne alternance entre périodes de sommeil et d'éveil. De cette interaction résulte un cycle veille-sommeil composé de deux phases distinctes : une phase d'éveil unique d'une durée d'environ 16 heures durant la journée, au cours de laquelle l'activité est à son maximum, et d'une phase de sommeil unique de 8 heures en moyenne qui prend place durant la nuit.

3. Outils d'exploration du sommeil

Avoir un bon sommeil n'est pas simplement de l'ordre du bien-être. Étroitement lié au mode de vie, il a un impact très important sur notre quotidien. Malheureusement, bien que la prise en compte du sommeil soit assez récente dans la prévention de certaines pathologies, force est de constater que les troubles du sommeil passent généralement au second plan lors d'un entretien médical.

Les méthodes d'exploration du sommeil sont diverses et permettent d'obtenir de nombreuses informations, soit de nature qualitative, par un questionnaire visant à évaluer par exemple la qualité globale de sommeil d'un individu, soit quantitative grâce à l'utilisation d'appareils de mesure sophistiqués. Selon la nature de l'information obtenue, ces méthodes sont classées en deux catégories, les méthodes dites subjectives et les méthodes objectives, qui ont chacune leurs avantages et leurs limites.

3.1. Les méthodes subjectives

Les méthodes subjectives d'exploration du sommeil reposent sur l'appréciation du sujet et éventuellement de son entourage, et permettent d'évaluer la perception que peut avoir un individu sur son propre sommeil. En plus d'un coût minime, les outils subjectifs présentent l'avantage d'être peu contraignants pour les sujets, ce qui en fait des outils largement utilisés.

Parmi ces méthodes, on distingue l'agenda de sommeil, servant au recueil quotidien d'informations relatives aux habitudes de sommeil, et les questionnaires et échelles utilisés non seulement pour évaluer la qualité globale de sommeil d'un sujet, mais qui permettent également de le questionner sur d'autres facteurs pouvant altérer son

sommeil, comme la prise de médicaments, l'existence de facteurs anxio-dépressifs ou encore l'hygiène de vie.

3.1.1. L'agenda de sommeil

L'agenda de sommeil est un instrument d'auto-évaluation destiné à recueillir les horaires de sommeil et d'éveil d'un individu, et les événements en lien avec le sommeil comme la somnolence dans la journée (Figure 4). Bien que pouvant se présenter sous différentes formes, l'agenda de sommeil classique consiste en une grille que le sujet doit remplir quotidiennement (le soir au coucher et le matin au lever), et qui permet d'obtenir une vue synthétique des périodes d'activité et de repos. A cela s'ajoutent d'autres questions visant à obtenir des informations supplémentaires telles que la prise de médicaments pour dormir, la qualité globale du sommeil et du réveil, ainsi que la forme dans la journée.

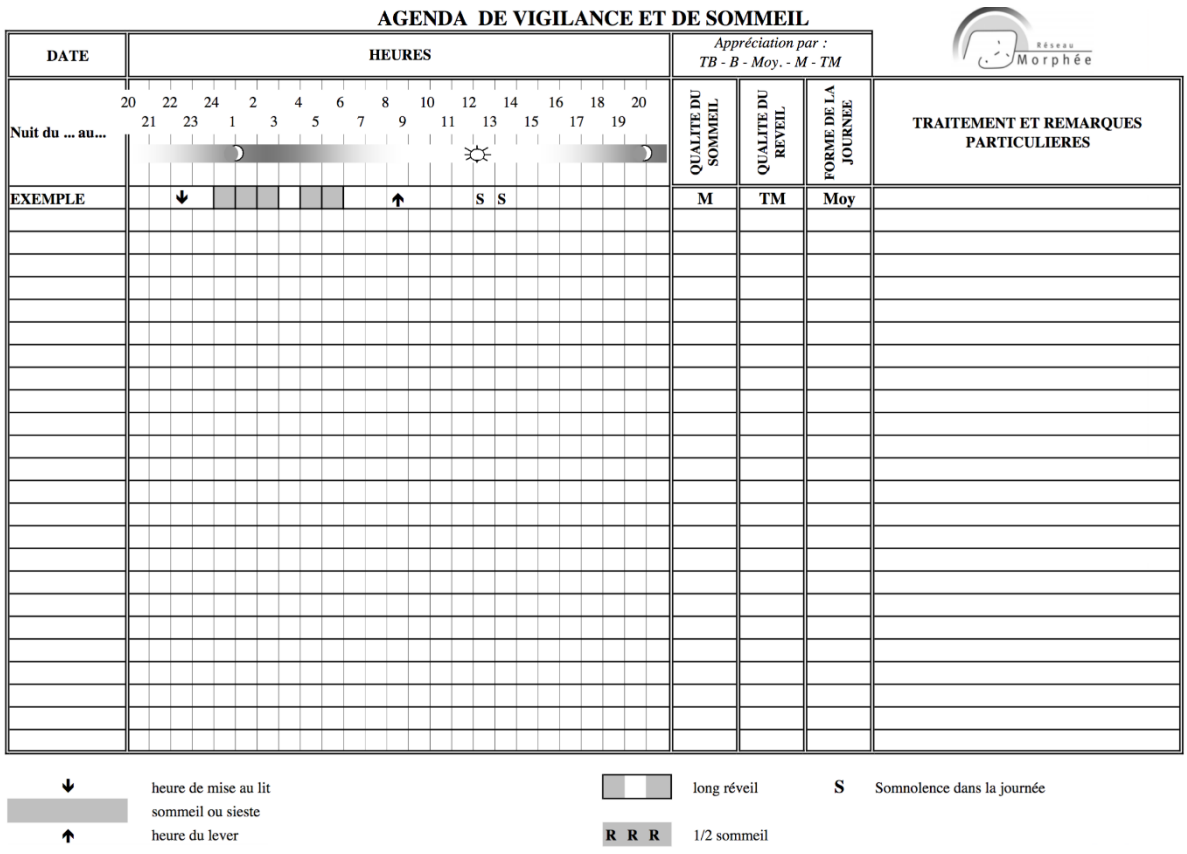

Figure 4 : *Agenda de sommeil et de vigilance. Le sujet doit compléter la grille chaque soir au coucher et chaque matin au lever selon différentes consignes : préciser l'heure du coucher et du lever par une flèche descendante et ascendante respectivement, griser les périodes de la nuit où il pense avoir dormi, puis reporter une note de satisfaction vis-à-vis de son sommeil. Consulté sur le site https://reseau-morphee.fr/.*

3.1.2. Les questionnaires d'évaluation des habitudes et de la qualité de sommeil

Toujours dans le but d'apprécier la perception d'un sujet de son propre sommeil, plusieurs outils ont été développés. Couplés à un entretien avec un professionnel de santé, ces questionnaires constituent un élément crucial pour toute exploration des troubles du sommeil. Ainsi, en fonction de l'objectif et du questionnaire utilisé, le chercheur ou le praticien pourront recueillir des données qualitatives (satisfaction, fatigue, …) ou quantitatives (durée totale de sommeil, heures de coucher et de lever, …) sur le sommeil d'un individu, l'évaluer sur une période donnée (actuellement, le mois dernier) ou encore chercher à étudier un aspect précis du sommeil (la présence de troubles du sommeil, la somnolence diurne, …).

Parmi les nombreux questionnaires disponibles, on compte :

- *L'Index de Qualité du sommeil de Pittsburgh* (*Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI*; Buysse et al., 1989)

Sans doute le questionnaire le plus utilisé en recherche dans l'évaluation de la qualité de sommeil, le PSQI est un outil permettant de distinguer les bons dormeurs des personnes présentant des difficultés de sommeil. Il comprend 19 items posés au sujet et 5 questions posées au conjoint ou camarade de chambre. Ces dernières n'entrent toutefois pas en compte dans la cotation. Les différents items sont groupés de manière à calculer 7 sous-scores ou composantes reflétant différentes dimensions du sommeil : la qualité subjective du sommeil, la latence d'endormissement, la durée de sommeil, l'efficacité du sommeil, les perturbations du sommeil, l'utilisation de médicament pour dormir et le dysfonctionnement diurne. Chaque composante est cotée de 0 à 3 (de 0 = aucune difficulté, à 3 = difficulté sévère). Les scores obtenus aux 7 composantes s'additionnent pour obtenir un score global qui varie entre 0 et 21, 0 correspondant à l'absence de difficultés et 21 reflétant au contraire des difficultés majeures.

- *Le St Mary's Hospital questionnaire* (Ellis et al., 1981)

Ce questionnaire a été conçu pour évaluer le sommeil de patients hospitalisés, puis a été par la suite validé chez des sujets volontaires sains. Au moyen de 14 questions indépendantes, il évalue le sommeil quantitativement (durée de sommeil, latence

d'endormissement, nombre et durée des réveils nocturnes) et qualitativement (satisfaction, profondeur du sommeil, ...), ainsi que les sensations de l'individu lors de l'éveil matinal. Lorsqu'il est utilisé sur une nuit, ce questionnaire est classiquement couplé à un enregistrement de polysomnographie.

- *L'échelle de somnolence d'Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS* ; Johns, 1991)

L'échelle de somnolence d'Epworth a été développée dans le but de quantifier la sévérité de la somnolence diurne dans les pathologies du sommeil, telles que le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 8 questions décrivant chacune une situation du quotidien (par exemple devant la télévision ou au cinéma), pour lesquelles le sujet doit évaluer la propension plus ou moins irrésistible qu'il a de s'endormir (probabilité notée de 0 à 3, 0 correspondant à une chance nulle de s'endormir et 3 à une forte chance de s'assoupir). Un score final inférieur à 8 est considéré comme normal, un score entre 9 et 14 correspond à un probable déficit en sommeil et un score supérieur ou égal à 15 reflète une somnolence diurne excessive.

- *L'Index de sévérité de l'insomnie (Insomnia Severity Index, ISI* ; Morin, 1993)

L'Index de sévérité de l'insomnie est une échelle auto-administrée que le sujet complète selon sa propre perception de ses troubles du sommeil. Il comporte 7 items, chacun évalué sur une échelle allant de 0 à 4 et qui permettent d'apprécier la nature de l'insomnie (initiale, de maintien ou terminale), la satisfaction de la personne par rapport à son sommeil, son fonctionnement au quotidien et son anxiété par rapport aux troubles du sommeil.

3.2. Les méthodes objectives

Bien que les échelles et les questionnaires permettent de recueillir des informations sur la qualité globale de sommeil d'un individu, de nombreuses études révèlent des discordances entre la perception que l'on peut avoir de son propre sommeil et la réalité (Landry et al., 2015 ; Rezaie et al., 2018, pour revue). Ainsi, dans le but d'obtenir des données objectives, il existe des outils permettant une évaluation instrumentale du sommeil et donc une approche quantitative des troubles du sommeil et de la vigilance.

3.2.1. La polysomnographie

L'examen de polysomnographie est reconnu comme la méthode « gold standard » permettant une évaluation objective du sommeil au moyen d'indices physiologiques. Généralement réalisée au cours d'une nuit passée en laboratoire de sommeil, elle peut également être effectuée en ambulatoire, c'est-à-dire au domicile du sujet. Elle consiste en l'enregistrement continu et simultané de différents paramètres permettant de retracer le déroulement de la nuit d'un individu et de déterminer l'architecture de son sommeil. Dans ce but, la polysomnographie repose sur trois paramètres principaux, que sont l'activité électrique corticale, le tonus musculaire et les mouvements oculaires mesurés respectivement par électroencéphalographie (EEG), électromyographie (EMG) et électro-oculographie (EOG).

A cela peuvent s'ajouter d'autres capteurs visant à recueillir des informations sur l'activité cardiaque (électrocardiogramme, ECG), la saturation en oxygène dans le sang (oxymétrie digitale) ou encore les paramètres respiratoires (sangles thoraco-abdominales, capteur de pression nasale), qui permettront le diagnostic d'un éventuel syndrome d'apnées du sommeil.

Bien qu'elle soit l'outil étalon pour poser un diagnostic de trouble du sommeil, la polysomnographie est un examen nécessitant un personnel qualifié capable d'assurer la mise en place et le suivi du matériel nécessaire à sa réalisation, ainsi que le traitement et l'interprétation des enregistrements. De plus, l'examen de polysomnographie est coûteux en termes d'argent et de temps, ce qui rend difficile son application à de grandes cohortes de sujets ou de patients.

3.2.2. L'actimétrie

L'actimétrie est un terme général qui regroupe les appareils permettant l'enregistrement et l'analyse des périodes d'activité et de repos sur des périodes de temps prolongées. L'actimètre se présente sous la forme d'un dispositif placé au poignet non-dominant qui va, au moyen d'un capteur piézoélectrique, enregistrer l'accélération des mouvements en trois dimensions (axe X-Y-Z). Les périodes d'activité seront alors considérées comme de l'éveil, et celles d'inactivité comme du repos ou sommeil (voir Figure 5). L'utilisation de

ce genre d'appareils permet de recueillir différents paramètres de sommeil, tels que la durée, l'efficacité ou encore la fragmentation du sommeil.

Contrairement à la polysomnographie, l'actimétrie ne permet pas d'identifier les stades et cycle de sommeil et ne peut donc pas se substituer à cette dernière. Toutefois, en plus d'être peu contraignante, elle permet d'obtenir à moindre coût des informations sur l'intégrité du cycle activité-repos d'un individu dans son environnement naturel. Par ailleurs, l'actimétrie permet de recueillir des informations objectives sur plusieurs jours, semaines, voire mois en complément d'informations subjectives obtenues via un agenda de sommeil.

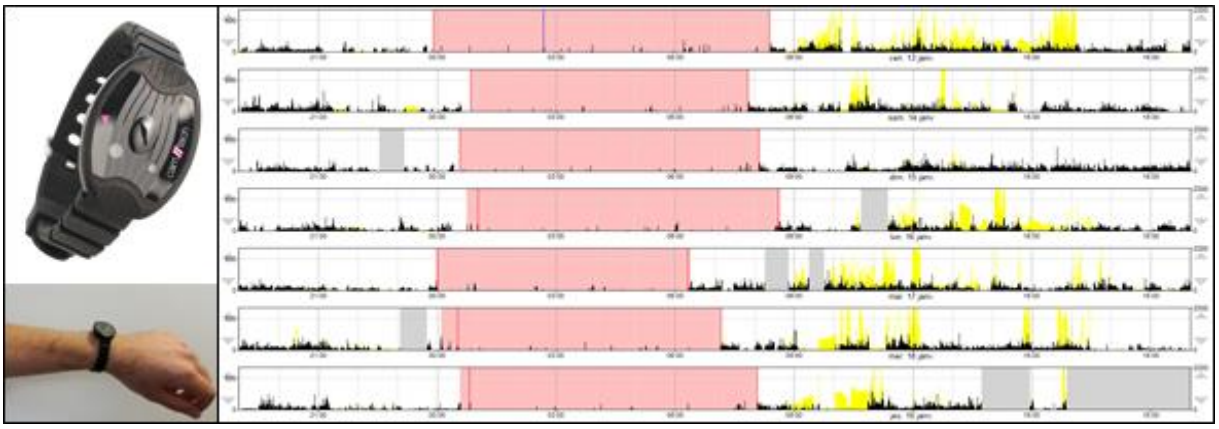

Figure 5 : *Actimètre et enregistrement du cycle activité-repos. A gauche : exemple d'un actimètre de poignet (MotionWatch 8®, Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK). A droite : enregistrement du cycle activité-repos sur une durée de 7 jours. Les périodes colorées en rose correspondent aux nuits de sommeil du sujet, tandis que celles colorées en gris correspondent aux périodes où l'actimètre n'a pas été porté.*

4. Fonctions du sommeil

Dans notre société moderne, dormir est souvent perçu comme une perte de temps. Cependant, les effets du manque de sommeil sont nombreux et peuvent avoir des conséquences néfastes sur l'organisme.

Les études de privation menées chez l'animal ont mis en lumière le caractère vital du sommeil sur la santé. Rechtschaffen et collaborateurs ont montré, chez des rats, qu'une privation de sommeil pendant plusieurs semaines entraînait une dégradation progressive de l'état général de santé, aboutissant à la mort de l'animal (Rechtschaffen et al., 1983). A cela s'ajoutaient des conséquences diverses comme une hypothermie, une réduction des

défenses immunitaires, une augmentation de la prise de nourriture et une augmentation des dépenses énergétiques.

Chez l'Homme, le manque chronique de sommeil entraînerait une vulnérabilité accrue à certaines affections médicales, dont l'hypertension (Gottlieb et al., 2006) ou encore l'obésité et le diabète (Knutson et al., 2007 ; Cappuccio et al., 2008). Par ailleurs, le manque de sommeil serait également associé à une détérioration de la santé physique et mentale, mais aussi du bien-être (Strine & Chapman, 2005). Dans une étude menée chez une population de sujets jeunes, Baum et collaborateurs ont montré que le manque de sommeil entraînait une altération de l'humeur et une plus grande irritabilité, une détérioration de la sociabilité et une augmentation des douleurs physiques (Baum et al., 2014). Chez le sujet âgé, une étude de Reid et collaborateurs souligne le lien existant entre mauvaise qualité de sommeil et santé, montrant notamment que le manque de sommeil serait associé à une altération de la qualité de vie globale (Reid et al., 2006).

Bien que ces observations permettent de souligner l'importance du sommeil sur la santé, les fonctions du sommeil demeurent mal connues. Toutefois, les chercheurs ont émis différentes hypothèses sur le rôle du sommeil, qui peuvent être classées en deux grandes catégories. Ainsi, on retrouve les fonctions de conservation de l'énergie et de restauration physique et mentale, et les fonctions liées à la plasticité synaptique.

4.1. Conservation de l'énergie

L'un des rôles conférés au sommeil est celui de préservation de l'énergie. Selon cette théorie, le sommeil aurait pour fonction de permettre à l'organisme d'économiser de l'énergie à travers la régulation de la température corporelle, notamment au cours du sommeil lent profond. En effet, ce dernier s'accompagne d'une réduction de la température corporelle qui, associée à une diminution du tonus musculaire, de la pression sanguine, du rythme cardiaque et de la respiration, serait le reflet d'une réduction globale du métabolisme de l'organisme (Berger & Phillips, 1988, 1995 ; Sharma & Kavuru, 2010, pour revues). Ainsi, au travers de cette réduction de l'activité métabolique, le sommeil aurait pour rôle de limiter l'utilisation de l'énergie en vue de la journée à venir. Cette fonction ne s'appliquerait toutefois qu'au sommeil lent et non au sommeil paradoxal, qui au contraire présente une activité métabolique comparable à celle observée lors de la veille.

4.2. Restauration cellulaire

Le sommeil aurait également pour fonction de restaurer un certain équilibre au sein du système nerveux central suite à une fatigue mentale ou physique trop importante. Son rôle serait de favoriser la récupération des dépenses physiques et cérébrales causées par les activités de la veille, en favorisant la restauration des tissus via la stimulation des synthèses protéiques (Adam & Oswald, 1977 ; Oswald, 1980), en reconstituant les stocks de glycogène dans le cerveau (Benington & Heller, 1995), et en éliminant les métabolites toxiques et les radicaux libres, groupes d'atomes pouvant endommager les cellules et entraîner des dysfonctionnements des organes (Xie et al., 2013). Durant les phases de sommeil lent profond, la sécrétion de l'hormone de croissance va, en favorisant la synthèse de protéines, assurer la croissance physique et cérébrale mais aussi permettre la réparation et la consolidation des muscles, des os et des tissus (Van Cauter & Copinschi, 2000, pour revue). De plus, il a été observé qu'une dépense énergétique importante et un anabolisme élevé au cours d'un exercice physique intense s'accompagnait d'une augmentation de la quantité de sommeil lent profond, ce qui vient conforter cette théorie (Youngstedt et al., 1997).

4.3. Fonctions liées à la plasticité synaptique

De nombreux travaux ont associé au sommeil un rôle crucial dans l'ensemble des fonctions cognitives. En effet, l'étude des troubles du sommeil a permis de mettre en évidence un lien avec la détérioration des capacités cognitives, telles que l'attention ou encore la mémoire (Fortier-Brochu et al., 2012).

D'après les travaux de Lim et Dinges, les capacités attentionnelles semblent particulièrement sensibles à la privation de sommeil (Lim & Dinges, 2008, 2010). De façon générale, chez un sujet sain, ces capacités demeurent relativement stables tout au long de la journée et assurent un fonctionnement cognitif optimal. Toutefois, une période de veille prolongée entraîne une réduction significative des temps de réaction, reflétant une altération des capacités attentionnelles et de la vigilance.

Par ailleurs, le sommeil jouerait également un rôle dans les mécanismes de plasticité cérébrale (Ringli & Huber, 2011 ; Tononi & Cirelli, 2014 ; Cirelli & Tononi, 2017, pour revues). Dans les premières années de vie, la durée de sommeil est importante et se

compose majoritairement de sommeil paradoxal qui, selon Roffwarg et collaborateurs, serait impliqué dans le développement et la maturation cérébrale, permettant la mise en place des circuits nerveux (Roffwarg et al., 1966). Les expériences de privation de sommeil paradoxal au cours du développement apportent également des arguments en faveur de cette hypothèse. Ainsi, les travaux de Hogan et al. (2001) et de Shaffery et al. (2006) ont montré que la privation de sommeil paradoxal chez de jeunes rats entraînait un retard de la maturation cérébrale, avec notamment un ralentissement de la plasticité synaptique au niveau du cortex visuel.

Le sommeil, et plus particulièrement le sommeil paradoxal au travers des rêves, interviendrait également dans la régulation de l'humeur et des émotions (Tempesta et al., 2018). En effet, plusieurs études rapportent que la privation de sommeil entraînerait des troubles émotionnels et des modifications de l'humeur, notamment une instabilité émotionnelle, un sentiment de tristesse, d'anxiété et de dépression (Goldstein & Walker, 2014 ; Gruber & Cassoff, 2014, pour revues).

Enfin, le sommeil jouerait également un rôle sur le processus de consolidation mnésique (Peigneux et al., 2001 ; Rauchs et al., 2005 ; Diekelmann & Born, 2010 ; Rasch & Born, 2013 ; Sara, 2017). De façon plus précise, il interviendrait dans les différentes étapes de la mémorisation, permettant l'encodage efficient de nouvelles informations, leur consolidation en mémoire à long terme et leur rappel ultérieur (Walker, 2009).

Ces travaux attribuent donc au sommeil un rôle dans la plasticité cérébrale et le bon fonctionnement cognitif. Les liens entre sommeil et mémoire seront détaillés ultérieurement dans cette thèse (voir Chap. 2 : Relations sommeil et mémoire dans le vieillissement).

5. Évolution du sommeil au cours du vieillissement

Au cours du vieillissement, on observe une détérioration de la qualité et de l'architecture de sommeil qui va le plus souvent se traduire par une augmentation de la plainte de sommeil chez les seniors.

5.1. Plainte de sommeil

De manière générale, les personnes âgées rapportent une plainte de sommeil et une mauvaise qualité de sommeil (Foley et al., 1995 ; Ancoli-Israel, 2005, pour revues ; Blackwell et al., 2011a), caractérisées par une durée de sommeil nocturne plus courte et une efficacité de sommeil moindre par rapport aux sujets jeunes (Buysse et al., 1991).

Selon plusieurs enquêtes épidémiologiques, le nombre de seniors insatisfaits de leur sommeil augmente avec l'âge : près de 50% des personnes âgées de 75 ans et plus se plaignent de leur sommeil, qu'ils perçoivent comme non réparateur. Le plus souvent, les symptômes rapportés par les seniors sont relatifs à ceux généralement observés dans les cas d'insomnies : des difficultés à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents avec une impossibilité de se rendormir et des réveils précoces qui s'accompagnent d'une somnolence accrue dans la journée (Ohayon, 2002 ; Ancoli-Israel, 2009 ; Cooke & Ancoli-Israel, 2011). En effet, plusieurs études ont montré que la plainte la plus couramment rapportée par les seniors était des difficultés d'initiation et de maintien du sommeil, suivies du ronflement et de la somnolence diurne (Foley et al., 1995 ; Reid et al., 2006).

Par ailleurs, bien qu'associée à l'avancée en âge, la plainte de sommeil chez les seniors serait également dépendante de facteurs secondaires, tels que les facteurs psychoaffectifs. Plusieurs études révèlent en effet que la plainte de sommeil serait plus importante chez les femmes que chez les hommes (Rediehs et al., 1990 ; Jaussent et al., 2011). Selon Jaussent et collaborateurs, l'expression de certains symptômes dépressifs diffère entre les hommes et les femmes : ces dernières seraient davantage sujettes aux ruminations et aux inquiétudes vis-à-vis de leur sommeil. Ainsi, cette anxiété chronique et ces pensées dysfonctionnelles pourraient être responsables de la plainte de sommeil rapportée par les femmes (Thomsen et al., 2003; Nolen-Hoeksema, 2012; Carney et al., 2013).

De plus, la présence d'affections médicales liées à l'âge constitue également un facteur qui contribuerait à l'apparition de troubles du sommeil. En effet, plusieurs études ont montré

que la plainte de sommeil des seniors serait liée à des problèmes de santé, tels que des troubles de l'humeur (anxiété, dépression), des douleurs ou des maladies cardiovasculaires (diabète, hypertension, ... ; (Foley et al., 2004 ; pour revues, voir Bliwise, 1993 et Ancoli-Israel et al., 2008). Il est à noter que, bien que le vieillissement puisse impacter la qualité de sommeil, cette dernière est fortement associée à l'état de santé général d'un individu. Ainsi, une étude épidémiologique de Vitiello et collaborateurs a révélé que la prévalence moyenne de l'insomnie chez les seniors n'était plus que de 3% après exclusion des conditions médicales confondantes (Vitiello et al., 2002).

Dans l'ensemble, le sommeil est généralement perçu comme de moins bonne qualité au cours du vieillissement, mais de nombreux facteurs peuvent moduler la sévérité de la plainte et l'intensité des modifications.

5.2. Modifications objectives

En marge de la plainte de sommeil généralement rapportée par les seniors, le vieillissement s'accompagne de nombreuses modifications physiologiques de l'architecture de sommeil. De façon générale, ces modifications corroborent les estimations des individus interrogés : une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, mais également une avance de phase (i.e., une anomalie du rythme veille-sommeil se caractérisant par des horaires de coucher et de lever précoces) et une altération de la structure du sommeil (Mander et al., 2017).

Parmi les changements notoires, le sommeil du sujet âgé apparaît comme davantage fragmenté. On note une augmentation du nombre de réactions d'éveil de courte durée, ou « microréveils » (« *arousals* »), ainsi qu'une augmentation du nombre et de la durée des phases d'éveil conscient, au détriment d'une réduction du temps total de sommeil nocturne (Phillips & Ancoli-Israel, 2001, pour revue ; Buysse et al., 2008 ; O'Donnell et al., 2009). Découlant de ces modifications, l'efficacité de sommeil, définie comme le rapport entre le temps passé à dormir et le temps passé au lit, serait réduite et souvent inférieure à 80% chez les seniors de plus de 70 ans (Bliwise, 1993). La latence d'endormissement, quant à elle, semble augmenter avec l'âge, mais de façon plus subtile (Hoch et al., 1994, 1997 ; Floyd et al., 2000).

Dans une méta-analyse, Ohayon et collaborateurs ont pu établir le profil d'évolution de la structure du sommeil au fil des années. Le sommeil NREM se modifie de manière significative : les proportions de sommeil lent léger (stades N1 et N2) augmentent aux dépens du sommeil lent profond (N3). Cependant, la diminution du stade N3 survient de manière précoce, dès la quatrième décennie. Le sommeil paradoxal, quant à lui, demeure relativement stable et semble moins affecté par l'âge (Ohayon et al., 2004). Les modifications du sommeil au cours du vieillissement sont illustrées sur les figures 6 et 7.

Outre les modifications de l'architecture, le vieillissement s'accompagne de modifications des caractéristiques électriques des ondes cérébrales. Ainsi, on observe notamment au niveau du sommeil lent 1) une réduction de la densité et de l'amplitude des fuseaux de sommeil et des complexes K, éléments spécifiques du stade N2, et 2) une diminution de l'amplitude et de la densité des oscillations lentes et ondes delta, caractéristiques du sommeil lent profond (Petit et al., 2004).

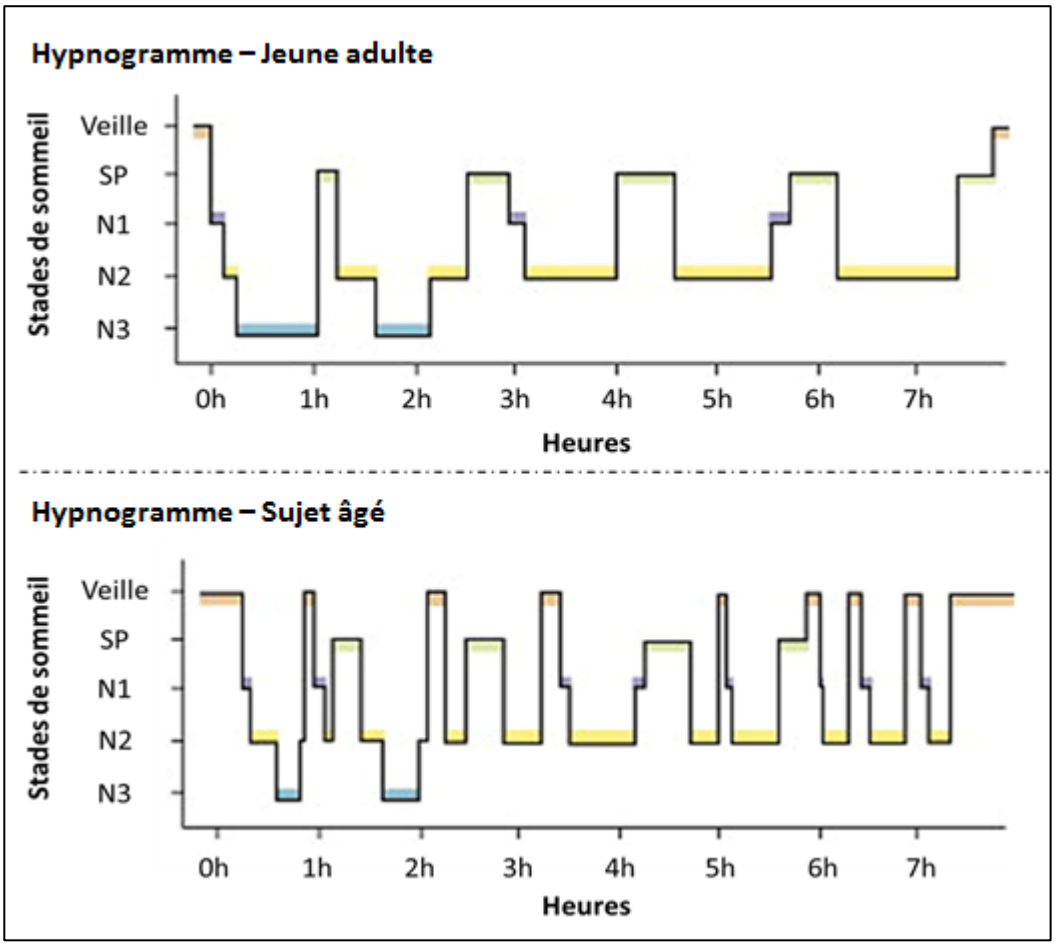

Figure 6 : *Hypnogrammes d'un jeune adulte (en haut) et d'un sujet âgé (en bas) illustrant les modifications de l'architecture du sommeil au cours du vieillissement. A noter la fragmentation de sommeil plus importante chez le sujet âgé. Adapté de Pace-Schott & Spencer, 2011.*

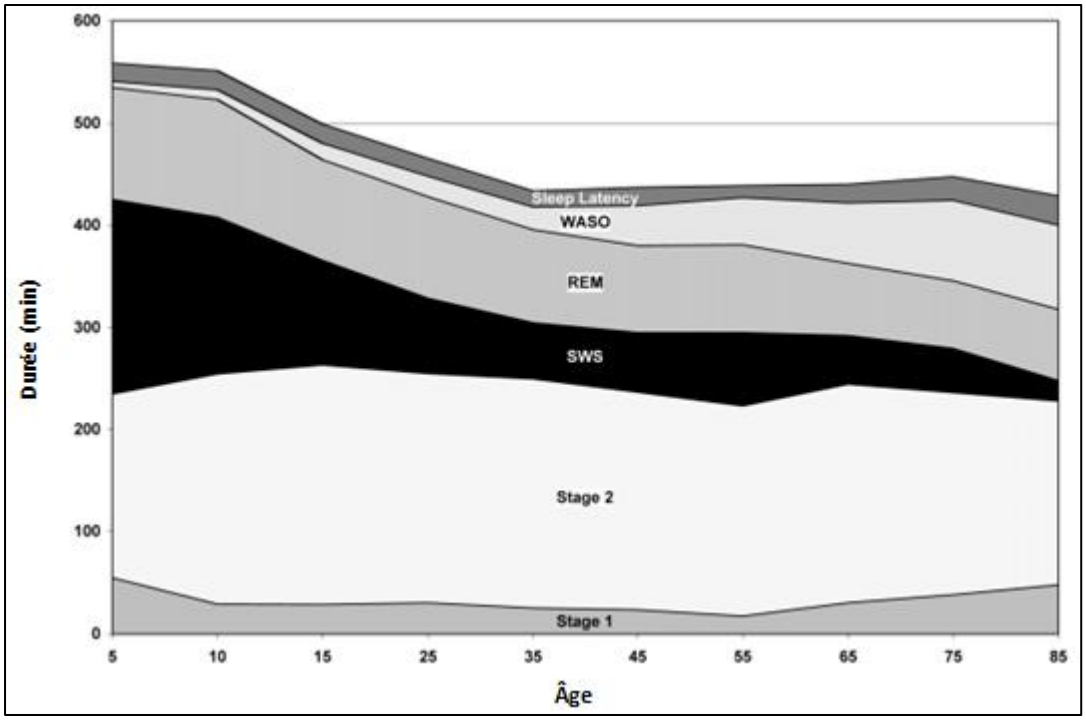

Figure 7 : *Représentation de l'effet de l'âge sur les durées des stades de sommeil lent léger (N1 ou Stage 1 et N2 ou Stage N2), du sommeil paradoxal (REM), de la durée des éveils nocturnes (WASO) et de la latence d'endormissement (Sleep Latency) en minutes. D'après Ohayon et al., 2004.*

II. Sommeil et vieillissement cognitif

Bien qu'il s'agisse d'un processus physiologique dont les fonctions demeurent aujourd'hui mal connues, et ce malgré les nombreuses recherches conduites sur cette thématique, le sommeil compte parmi les dimensions essentielles de la santé. En effet, un sommeil de mauvaise qualité a un retentissement sur la qualité de vie et le fonctionnement diurne, avec entre autres un impact sur la cognition. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence une association entre la présence de troubles du sommeil et des difficultés de concentration, un ralentissement des processus cognitifs ou encore des troubles de l'humeur (Hungin & Close, 2010; Luyster, Strollo, Zee, & Walsh, 2012; Medic, Wille, & Hemels, 2017, pour revues).

Comme nous l'avons détaillé précédemment, le vieillissement s'accompagne de profonds changements au niveau de l'architecture du sommeil, conduisant notamment à une augmentation de la plainte chez les seniors (Foley et al., 1995 ; Ancoli-Israel, 2005 ; Ohayon et al., 2017, pour revues). Compte tenu de l'effet avéré de l'avancée en âge sur la cognition (Harada et al. 2013, pour revue) et sur le sommeil, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux associations entre la qualité du sommeil et le fonctionnement cognitif chez les seniors (Spira et al., 2014 ; Yaffe et al., 2014 ; Brewster et al., 2015 ; Scullin & Bliwise, 2015a ; Kang et al., 2017, pour revues).

Dans cette partie, nous proposons de faire une revue de la littérature ayant exploré l'impact des modifications subjectives et objectives du sommeil sur la cognition chez le sujet âgé.

1. Plainte de sommeil et vieillissement cognitif

Comme nous l'avons vu précédemment, la plainte de sommeil est fréquente chez les personnes âgées, et reflèterait entre autres un sommeil fragmenté et non réparateur (Ohayon, 2002 ; Ancoli-Israel, 2009 ; Cooke & Ancoli-Israel, 2011 ; voir partie I. 5. 1.).

Plusieurs auteurs ont mis en évidence qu'une mauvaise qualité de sommeil, évaluée au moyen de l'Index de Qualité de Sommeil de Pittsburgh (PSQI, Buysse et al., 1989), était associée à un fonctionnement cognitif moins efficace (Schmutte et al., 2007 ; Chang-Quan

et al., 2012 ; Amer et al., 2013 ; Lo et al., 2014), ainsi qu'à une augmentation du risque de déclin cognitif (Potvin et al., 2012 ; Lee et al., 2019). De façon plus précise, un sommeil de mauvaise qualité serait associée à une diminution des performances dans différents domaines cognitifs, notamment lors de tâches de mémoire (Schmutte et al., 2007 ; Nebes et al., 2009 ; Miller et al., 2014 ; Tsapanou et al., 2017) et exécutives (Nebes et al., 2009 ; Miller et al., 2014 ; Waller et al., 2016). Dans une étude de Nebes et collaborateurs (2009) menée chez des sujets âgés de 65 à 80 ans, les auteurs ont montré que les participants qui rapportaient une mauvaise qualité de sommeil présentaient de moins bonnes performances aux tests évaluant la mémoire de travail, les processus attentionnels et la résolution de problèmes par rapport aux sujets estimant avoir une bonne qualité de sommeil. De la même manière, les travaux de Miyata et al (2013) ont mis en évidence que la qualité et la durée de sommeil étaient toutes deux associées au fonctionnement cognitif, un sommeil de courte durée (< 5 heures) et de mauvaise qualité conduisant à de moins bonnes performances.

Les associations entre la durée de sommeil et la cognition au cours du vieillissement ont également fait l'objet de nombreuses études (Yaffe et al., 2014 ; Scullin & Bliwise, 2015a ; Devore et al., 2016). Une courte durée de sommeil (≤ 5 heures) rapportée par les participants serait associée à une plainte cognitive plus importante (Ohayon & Vecchierini, 2005 ; Schmutte et al., 2007), ainsi qu'à de moins bonnes performances cognitives (Tworoger et al., 2006) et un déclin cognitif plus important (Keage et al., 2012 ; Lo et al., 2014 ; Niu et al., 2016). Par ailleurs, dans une étude incluant des mesures en neuroimagerie, Spira et collaborateurs (2013) ont étudié la relation entre la durée de sommeil rapportée par les sujets et la charge amyloïde chez une population de sujets âgés. Leurs résultats ont montré que les participants qui rapportaient dormir moins de 6 heures par nuit présentaient des dépôts amyloïdes plus nombreux, notamment dans le précuneus, région précocement touchée dans la maladie d'Alzheimer. De la même manière, ces mêmes auteurs ont montré qu'une durée de sommeil de moins de 6 heures était associée à une réduction plus importante du volume cérébral au niveau des régions fronto-temporales (Spira et al., 2016). D'autres auteurs ont également montré l'impact de la privation de sommeil sur l'intégrité des structures cérébrales au cours du vieillissement (Kaufmann et al., 2016 ; voir Scullin, 2017 pour revue). Par exemple, une étude en imagerie fonctionnelle a montré que la privation totale de sommeil entraînait une

réduction de la connectivité entre les régions frontales, régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement exécutif (Shao et al., 2014).

Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer en quoi une durée de sommeil insuffisante serait associée à un dysfonctionnement cognitif. Plusieurs travaux ont ainsi suggéré qu'un sommeil de courte durée entraînerait des dommages neuronaux qui, au fil du temps, conduiraient à une atrophie corticale et à un déclin des fonctions cognitives (Sexton et al., 2014). Par ailleurs, comme cela a été décrit précédemment (voir partie I. 4. sur les fonctions du sommeil), le sommeil jouerait un rôle crucial dans l'élimination de certains métabolites toxiques, tels que le peptide amyloïde (Ooms et al., 2014). Ainsi, un sommeil de courte durée altérerait ce processus de clairance, et conduirait par conséquent à des dommages cérébraux eux-mêmes à l'origine de troubles cognitifs.

De façon intéressante, d'autres chercheurs ont également rapporté une association entre de moins bonnes performances cognitives et une durée de sommeil anormalement longue (c'est-à-dire supérieure à 9 ou 10 heures ; Miller et al., 2014 ; Tsapanou et al., 2017 ; van Oostrom et al., 2018). Dormir longtemps serait un facteur augmentant le risque de déclin cognitif et de développer une démence (Benito-León et al., 2009 ; Westwood et al., 2017 ; Ohara et al., 2018 ; van Oostrom et al., 2018). Bien que plusieurs mécanismes aient été proposés pour expliquer en quoi une durée de sommeil insuffisante serait associée à des troubles cognitifs, la question de l'impact d'une longue durée de sommeil sur la cognition demeure en suspens. Toutefois, des durées de sommeil anormalement longues pourraient être le reflet d'une typologie particulière (« longs dormeurs ») ou bien refléter certaines pathologies telles qu'un syndrome d'apnées du sommeil (Benito-León et al., 2013) ou une hypersomnie.

La durée de sommeil jouerait un rôle sur la cognition et le risque de démence, et un sommeil trop court ou au contraire trop long impacterait négativement le fonctionnement cognitif (Chen et al., 2016 ; Ramos et al., 2016 ; Bokenberger et al., 2017). Ces résultats suggèrent donc un lien de cause à effet entre mauvaise qualité de sommeil et déclin cognitif. Toutefois, ces résultats ne sont pas systématiquement retrouvés (Cavuoto et al., 2016 ; Lysen et al., 2018). Dans une récente étude menée sur une importante cohorte de sujets âgés, Lysen et collaborateurs (2018) ont cherché à déterminer si la qualité de sommeil permettait de prédire le développement d'une démence. Contrairement aux

résultats rapportés jusqu'ici, les auteurs n'ont montré aucune association entre une mauvaise qualité de sommeil et le risque de démence. Compte tenu de l'étroite relation entre plainte cognitive et plainte de sommeil, une des explications possibles serait qu'un déficit cognitif pourrait interférer avec la perception de la qualité de sommeil (Kronholm et al., 2009). De plus, certaines études ont montré que la relation entre qualité subjective de sommeil et cognition pouvait être modérée par la présence de symptômes dépressifs (Sutter et al., 2012 ; Hahn et al., 2014), mais aussi par la présence de pathologies du sommeil comme le syndrome d'apnées du sommeil (Gosselin et al., 2019, pour revue).

Ainsi, malgré les avantages des méthodes d'évaluation subjective du sommeil (coût minime, rapidité de la passation, questionnaires faciles à remplir par les sujets), l'utilisation de méthodes objectives est indispensable afin d'explorer plus finement les liens entre sommeil et cognition au cours du vieillissement.

2. Qualité objective de sommeil et vieillissement cognitif

Au-delà de la plainte de sommeil rapportée par les seniors, le vieillissement entraîne des changements de l'architecture du sommeil (Ohayon et al., 2004, 2017, pour revues), caractérisés par un allongement de la latence d'endormissement, une augmentation du nombre et de la durée des réveils nocturnes, ainsi qu'une modification de la quantité des différents stades de sommeil.

De nombreuses études ont exploré la relation entre la qualité du sommeil au cours du vieillissement, mesurée grâce à des méthodes objectives (actimétrie, polysomnographie) et la cognition (Blackwell et al., 2011a ; Lim et al., 2012, 2013 ; Miyata et al., 2013). De façon générale, un sommeil de mauvaise qualité serait associé à de mauvaises performances cognitives (Blackwell et al., 2006, 2011b, 2014 ; Naismith et al., 2010 ; Lim et al., 2013). De manière plus précise, les travaux de Blackwell et collaborateurs ont permis de montrer, chez des femmes et des hommes âgés, que les individus qui présentaient une faible efficacité de sommeil, une latence d'endormissement élevée et de nombreux réveils nocturnes obtenaient de faibles performances cognitives et avaient un risque plus important de déclin cognitif (Blackwell et al., 2006, 2011b, 2014). Dans une étude de Oosterman et al. (2009), les auteurs ont mis en évidence qu'un sommeil

fragmenté était associé à de moins bonnes performances lors de tests évaluant la vitesse de traitement, la mémoire et les fonctions exécutives. De la même manière, Lim et collaborateurs (2012) ont mesuré le sommeil de 700 sujets âgés par actimétrie sur une durée moyenne de 10 jours, et ont étudié la relation entre la fragmentation du sommeil et différents scores composites de cognition, incluant un score global de cognition et des scores reflétant les performances de mémoire épisodique, mémoire sémantique, mémoire de travail et les habiletés visuo-spatiales. Leurs observations ont révélé que les sujets dont le sommeil était fragmenté présentaient de faibles performances cognitives. Ces résultats ont été reproduits par Luik et al (2015), qui ont observé, sur une population de 1700 sujets d'âge moyen et avancé, que les individus qui avaient des difficultés à s'endormir et un sommeil fragmenté obtenaient de mauvaises performances aux tests évaluant les fonctions exécutives, la vitesse de traitement ou encore la mémoire. Dans une étude menée dans le laboratoire, André et collaborateurs (2019) ont montré, chez des sujets âgés cognitivement sains, qu'un sommeil fragmenté médiait la relation entre l'hypométabolisme du glucose au niveau fronto-hippocampique et les fonctions exécutives, et était également associé à une atrophie thalamique et à une accumulation importante de peptide β-amyloïde dans le cortex préfrontal ventromédian. Ces résultats suggèrent ainsi que la fragmentation du sommeil impacterait de manière directe le fonctionnement cognitif chez des individus âgés sains. Enfin, une étude de Lim et al. (2013) a montré qu'un sommeil fragmenté chez des sujets âgés accélérait le déclin cognitif associé au vieillissement et augmentait le risque de développer une maladie d'Alzheimer.

Grâce à l'évaluation plus fine du sommeil par polysomnographie, plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la durée des stades de sommeil et le vieillissement cognitif. Outre les liens entre le sommeil lent profond et la mémoire qui ont été abordés dans la première partie de la thèse, d'autres auteurs ont proposé que le sommeil paradoxal (ou sommeil REM) serait impliqué dans le bon fonctionnement cognitif au cours du vieillissement (Scullin & Bliwise, 2015b). En effet, une diminution de la proportion de sommeil REM et une augmentation de celle du stade N1 (i.e., phase de transition entre la veille et le sommeil) seraient associées à de moins bonnes performances cognitives en particulier exécutives et attentionnelles (Blackwell et al., 2011b ; Song et al., 2015). Plus récemment, Pase et collaborateurs (2017) ont montré, dans une étude longitudinale sur

10 ans, qu'une faible durée de sommeil paradoxal serait associée à une augmentation du risque de déclin cognitif et de démence. Toutefois, une étude publiée en 2019 s'est intéressée aux caractéristiques EEG des seniors comme potentiels marqueurs du déclin cognitif a rapporté des résultats différents (Taillard et al., 2019). Ainsi, les auteurs ont montré que les patterns d'activité du sommeil non-REM (notamment la réduction du nombre de spindles et de l'activité ondes lentes), ainsi que des paramètres plus généraux tels que l'efficacité de sommeil et la durée des réveils nocturnes, constitueraient de bons candidats pour la prédiction du déclin cognitif et du développement d'une démence.

Enfin, plusieurs auteurs se sont intéressés aux liens entre la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil et les performances cognitives (Gosselin et al., 2019, pour revue). Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) se définit par la survenue répétée d'épisodes d'obstructions totales (apnées) ou partielles (hypopnées) des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. De façon plus précise, l'apnée correspond à un arrêt ou une réduction de plus de 90% du flux respiratoire d'une durée supérieure ou égale à dix secondes, suivi généralement d'un éveil très bref ou d'un allègement du sommeil (passage à un stade plus léger). L'hypopnée, quant à elle, se traduit par une diminution du flux respiratoire d'au moins 30% associée à une désaturation de l'hémoglobine en oxygène supérieure ou égale à 3% (Berry et al., 2017). L'Index d'Apnées-Hypopnées (IAH) correspond au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil. Cet index est fréquemment utilisé pour évaluer la sévérité du syndrome d'apnées du sommeil (SAOS léger : IAH compris entre 5 et 15 ; SAOS modéré : IAH entre 15 à 30 ; SAOS sévère : IAH supérieur à 30). Le SAOS affecte une grande partie de la population mais est très largement sous-diagnostiqué. Chez des personnes âgées de 60 à 69 ans, une étude a révélé que près de 32% des participants avaient un IAH compris entre 4 et 19, et 19% avec un IAH supérieur 15. Chez des individus de plus de 70 ans, la prévalence dépasse les 20% pour un IAH supérieur à 15 (Young et al., 2002).

Plusieurs études ont montré que les apnées sont associées à un sommeil fragmenté, mais aussi à une hypoxie et une hypercapnie (i.e., augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang) intermittentes, conduisant entre autres à un stress oxydatif et à une inflammation systémique. Ainsi, le SAOS serait à l'origine de nombreuses complications, et favoriserait notamment la survenue de pathologies cardiovasculaires (hypertension, AVC, ...), métaboliques (diabète) et l'obésité (Qureshi et al., 2003, pour

revue). Par ailleurs, il a été montré que le SAOS était associé à une atrophie corticale et une atteinte de la substance blanche dans plusieurs régions cérébrales telles que l'hippocampe et le cortex cingulaire (Macey et al., 2008 ; Joo et al., 2013 ; Kim et al., 2013). Cet impact sur l'intégrité cérébrale entraînerait sur le long terme un déclin des fonctions cognitives, dont l'attention, la mémoire épisodique, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Bucks et al., 2013 ; Leng et al., 2017).

L'ensemble des travaux présentés ci-dessus mettent en exergue les liens avérés entre la qualité et les modifications du sommeil au cours du vieillissement, les performances cognitives et l'intégrité cérébrale. De façon plus précise, un sommeil de mauvaise qualité serait un facteur prédictif du déclin cognitif et accroîtrait le risque de développer une démence.

III. Relations entre sommeil et mémoire au cours du vieillissement

Dans le but d'approfondir la question du lien existant entre la qualité de sommeil et la cognition au cours du vieillissement, nous avons souhaité mettre l'emphase sur une fonction cruciale et nécessaire au quotidien : la mémoire. Il a en effet été largement démontré que le sommeil joue un rôle majeur dans la consolidation des souvenirs en mémoire à long terme, mais que ce processus pouvait être compromis avec l'avancée en âge.

Dans ce troisième chapitre, nous ferons dans un premier temps une brève présentation des modifications des différents systèmes de mémoire au cours du vieillissement, puis nous poursuivrons par une synthèse des travaux portant sur le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique et décrirons les mécanismes sous-jacents. Nous mettrons l'accent sur les deux systèmes de mémoire les plus étudiés : la mémoire procédurale et la mémoire épisodique. Enfin, nous terminerons cette partie sur l'impact des effets de l'âge sur la relation entre sommeil et mémoire.

1. Mémoire et vieillissement normal

La mémoire n'est pas une fonction unitaire mais composée de différents sous-systèmes caractérisés selon la nature de l'information encodée (mémoire des faits, souvenirs personnels, habiletés motrices, ...) mais aussi selon le stockage et la durée de rétention de cette information (stockage temporaire ou permanent). La mémoire est définie comme la succession de trois processus essentiels : l'apprentissage d'informations nouvelles (i.e., encodage), leur maintien sur des durées plus ou moins longues (i.e., stockage), et leur récupération ultérieure.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre conceptuel du modèle MNESIS proposé par Eustache & Desgranges (2008), et postulant l'existence de plusieurs sous-systèmes interconnectés entre eux, définis selon la nature des représentations mnésiques et des processus associés à leur mémorisation (Figure 8).

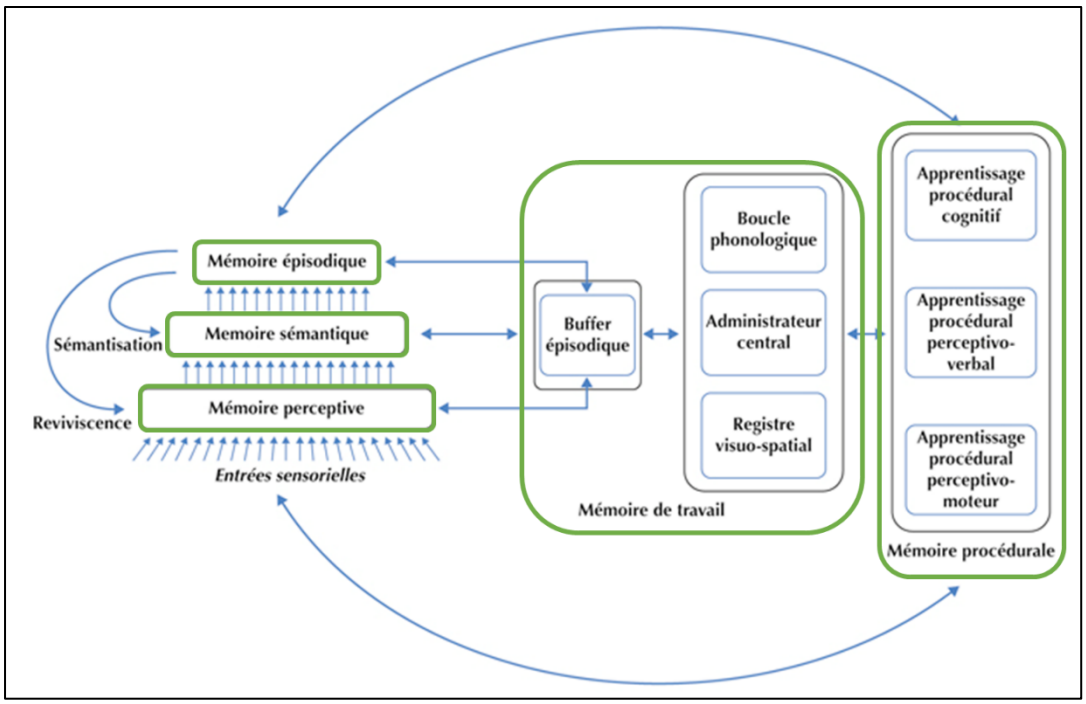

Figure 8 : *Modèle MNESIS (Memory Neostructural Inter-Systemic model, Eustache & Desgranges, 2008, pour revue).*

L'âge n'affecte pas de manière équivalente tous les systèmes de mémoire. En effet, alors que la mémoire épisodique et la mémoire de travail sont les plus atteintes au cours du vieillissement normal, la mémoire procédurale, la mémoire sémantique et la mémoire perceptive sont relativement préservées.

1.1. Mémoire épisodique

La mémoire épisodique correspond à la mémoire des événements personnellement vécus inscrits dans un contexte spatial et temporel précis (Tulving, 1972). Les attributs caractéristiques d'un souvenir épisodique doivent répondre aux questions « quoi, quand, où ? ». Ainsi, ces représentations mentales sont situées dans leur contexte spatiotemporel d'acquisition (souvenirs associés à un lieu et à une date ; « Je me souviens avoir visité (= quoi) l'abbaye du Mont Saint-Michel (= où) le mois dernier (= quand). »). La mémoire épisodique se caractérise également par la possibilité de voyager mentalement dans le temps afin de revivre l'événement (Wheeler et al., 1997). Cette capacité de projection permet non seulement à l'individu de se représenter consciemment des événements antérieurs, mais aussi de s'intégrer dans le futur et ainsi planifier des activités. Ainsi, la mémoire épisodique se décline sous deux formes : un versant rétrospectif, correspondant à l'encodage, la consolidation et le rappel d'expériences passées, et un versant prospectif

qui se définit comme la mémoire des activités à effectuer à un moment donné dans le futur (Schacter et al., 2007 ; Gonneaud et al., 2009, pour revues). Nous reviendrons sur cette dimension prospective de la mémoire un peu plus loin dans la thèse.

La mémoire épisodique constitue le système de mémoire le plus vulnérable au cours du vieillissement, et fait l'objet de plaintes spontanées de la part des sujets âgés (Kalpouzos et al., 2010). Les déficits résultent d'atteintes différentes des processus d'encodage, de stockage et de récupération (Tromp et al., 2015).

Au cours du vieillissement, plusieurs auteurs rapportent un défaut d'initiation de procédures d'encodage efficace. Lorsque l'encodage est superficiel ou incident (i.e., traitement peu profond de l'information), les participants âgés mettent en place des stratégies cognitives moins coûteuses et donc moins efficaces. En revanche, lorsqu'un encodage sémantique profond est proposé, les performances des sujets âgés sont meilleures (Blumenfeld & Ranganath, 2007 ; Kalpouzos et al., 2009). La diminution des ressources cognitives sollicitées lors de l'encodage entrainerait des difficultés à mettre en œuvre un traitement profond de l'information, ce qui expliquerait de moins bonnes performances de mémoire épisodique chez les participants âgés par rapport à des individus plus jeunes (Isingrini & Taconnat, 2008).

Par ailleurs, les capacités de stockage peuvent être évaluées grâce à un taux d'oubli, calculé entre deux sessions de récupération. Lorsque le délai entre ces deux sessions est court, l'âge ne semble pas avoir d'effet sur le taux d'oubli, et par extension les capacités de stockage (Fjell et al., 2005). En revanche, lorsque le délai augmente, les informations sont oubliées plus rapidement chez le sujet âgé sain que chez l'individu jeune. Un déclin du processus de consolidation des souvenirs chez l'individu âgé pourrait s'expliquer par des modifications de la qualité de sommeil, notamment par la réduction du sommeil lent profond (Rauchs et al., 2010, pour revue). Ce point sera abordé ultérieurement dans cette thèse.

Enfin, les stratégies de récupération mises en œuvre deviennent au cours du vieillissement moins efficaces. De façon plus précise, les conditions dans lesquelles se déroulent la récupération d'une information impactent largement les performances des participants âgés. Ainsi, l'effet de l'âge est plus marqué sur les tâches de rappel libre que sur les tâches de rappel indicé ou les épreuves de reconnaissance (Craik & McDowd,

1987). D'autres auteurs ont également montré que l'âge a un impact sur la qualité et la richesse des informations récupérées en mémoire, ce qui peut s'évaluer en questionnant le sujet sur l'état de conscience associé à la récupération. Ainsi, il est possible de différencier les réponses pour lesquelles le sujet se souvient parfaitement du contexte dans lequel l'item a été encodé et peut revivre l'événement original (processus de recollection associé à un état de conscience dit autonoétique ; réponse « *remember* » ou « je me souviens »), des réponses basées sur un sentiment de familiarité associé à un état de conscience dit noétique (item rappelé avec certitude mais pour lequel la récupération se fait sans accès au contexte d'encodage ; réponse « *Know* » ou « je sais » ; Clarys et al., 2002).

Par comparaison avec la maladie d'Alzheimer où les troubles sont qualifiés d'authentiques car survenant dès l'encodage, les personnes âgées présentent essentiellement des troubles de mémoire apparents, liés à l'utilisation de stratégies plus ou moins efficaces ou à des troubles attentionnels qui retentissent sur les performances de mémoire épisodique (Grober & Buschke, 1987).

1.2. Mémoire de travail

La mémoire de travail est un système mnésique à capacité limitée permettant le maintien d'une information sur un temps assez court (de 20 à 30 secondes, Baddeley & Hitch, 1974). Bien qu'elle assure l'encodage des informations pour les transférer en mémoire à long terme, la mémoire de travail permet également de maintenir temporairement et activement une information afin de la restituer ou de la manipuler en vue d'un traitement immédiat. Elle se décompose en trois composantes : le système exécutif central, appelé administrateur central, s'apparentant à un système attentionnel qui coordonne deux systèmes auxiliaires ou esclaves, la boucle phonologique, permettant le stockage des informations verbales, et le calepin visuo-spatial, permettant le maintien des informations visuelles et des informations spatiales. Grâce à la forte implication des fonctions exécutives dans le fonctionnement de l'administrateur central (flexibilité mentale, capacités d'inhibition, de gestion de doubles tâches, …), l'administrateur central gère les ressources attentionnelles et leur allocation aux sous-systèmes verbal et visuel, sélectionne les stratégies les plus appropriées et coordonne les informations issues de différentes sources.

Plusieurs auteurs ont montré que le vieillissement s'accompagne d'une atteinte de la mémoire de travail (Baddeley, 1986 ; Philips & Hamilton, 2001 ; Collette et al., 2007). Par exemple, Meguro et collaborateurs ont étudié et comparé les performances à une tâche d'empan de phrases d'un groupe de sujets jeunes et de personnes âgées (Meguro et al., 2000). Les résultats ont montré une différence significative entre les sujets les plus âgés et les jeunes, avec de meilleures performances pour ces derniers. De façon plus précise, les effets de l'âge sur la boucle phonologique sont très faibles, comme en témoigne la préservation des effets de longueur et de similarité phonologique lors d'une tâche d'empan verbal (Peters et al., 2007). Les données concernant le calepin visuo-spatial sont plus limitées, et les résultats divergent. Ainsi, tandis que certains auteurs ont montré un déclin similaire du traitement des informations visuelles et verbales, grâce à la comparaison des capacités d'empans verbaux et visuospatiaux, d'autres suggèrent un effet plus important sur le calepin visuo-spatial (Jenkins et al., 2000).

Le déclin de la mémoire de travail au cours du vieillissement résulterait donc principalement d'une atteinte de l'administrateur central, avec entre autres une altération des capacités de mise à jour de l'information et d'inhibition des informations, comme cela a été suggéré par de nombreuses études (Collette & Van der Linden, 2005 ; Collette et al., 2007, pour revues).

1.3. Mémoire sémantique

La mémoire sémantique est définie comme la mémoire des connaissances sur le monde, le sens des mots, les définitions de concepts abstraits, … Ces informations, à la différence des souvenirs épisodiques, ne sont pas associées à un contexte spatiotemporel d'acquisition spécifique. En effet, si je sais que Paris est la capitale de la France, il m'est en revanche impossible de me rappeler précisément où et quand j'ai appris cette information. Bien que certains travaux aient montré un effet de l'âge sur la capacité à dénommer des objets ou à produire un mot correspondant à une définition (Burke et al., 1991), ainsi que sur les capacités de fluence verbale (Tomer & Levin, 1993 ; Crossley et al., 1997), ce déclin s'expliquerait par des modifications comportementales non spécifiques, notamment des difficultés à mettre en œuvre une stratégie de récupération ou une altération des capacités attentionnelles. En revanche, l'organisation du stock de connaissances sémantiques n'est pas altérée au cours du vieillissement, mais bénéficierait

au contraire d'un enrichissement tout au long de la vie, par l'acquisition de nouveaux concepts et l'amélioration de la richesse du vocabulaire (Verhaeghen, 2003). Ainsi, les performances des sujets âgés à une tâche de fluence phonémique, qui consiste entre autres à produire un maximum de mots commençant par une lettre donnée en un temps limité, sont parfois supérieures à celles des sujets jeunes (Henry & Phillips, 2006).

1.4. Mémoire procédurale

La mémoire procédurale regroupe un ensemble d'habiletés et de routines acquises par une pratique répétée, dans les domaines perceptifs, moteurs, perceptivo-moteurs mais aussi cognitifs. Elle regroupe donc les connaissances difficilement verbalisables, auxquelles nous accédons de manière inconsciente et automatique au travers la réalisation d'une action.

Contrairement à la mémoire épisodique et à la mémoire de travail, la majorité des travaux sur la mémoire procédurale indique une relative préservation des capacités d'acquisition d'une procédure nouvelle, qu'elle soit perceptivo-motrice, perceptivo-verbale ou cognitive (Ward et al., 2013 ; Backhaus et al., 2015, pour revues). Toutefois, le vieillissement normal peut s'accompagner d'un ralentissement de l'apprentissage, sans toutefois entraver l'acquisition de nouvelles procédures motrices. Ainsi, une étude de Chauvel et collaborateurs (2011) a montré qu'un individu de 80 ans pourra apprendre à utiliser un téléphone portable mais devra faire preuve de plus de persévérance qu'une personne de 18 ans. Les auteurs ont suggéré que le vieillissement a un effet délétère sur l'apprentissage lorsque l'exécution des habiletés motrices fait appel au souvenir explicite des actions passées, lié entre autres à l'implication de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives. Ainsi, une fois la procédure acquise et automatisée, sa rétention est équivalente chez les sujets jeunes et chez des individus plus âgés.

2. Rôle du sommeil dans la consolidation des souvenirs

Le terme de consolidation mnésique fait référence au processus de transformation d'une trace mnésique encore labile en une forme plus durable, résistante aux interférences et éventuellement améliorée (Peigneux et al., 2001). Nous allons reprendre ici les principaux travaux mettant en évidence l'effet bénéfique du sommeil sur la mémoire.

2.1. Études princeps

L'idée que le sommeil puisse jouer un rôle dans la consolidation mnésique a été proposée depuis de nombreuses années. En effet, Hermann Ebbinghaus, en 1885, fut le premier à ouvrir la voie vers cette hypothèse au travers de ses travaux sur la mémoire et l'oubli (Ebbinghaus, 1885). Dans une tâche au cours de laquelle des sujets devaient apprendre des listes de syllabes sans signification, il fit varier le délai entre l'apprentissage et la récupération de ces listes. Plus le délai entre l'apprentissage et le rappel était long, plus les performances diminuaient. Toutefois, cette dégradation des traces mnésiques était moins prononcée si l'apprentissage était suivi d'une période de sommeil plutôt que d'une période équivalente de veille. Quarante ans plus tard, Jenkins et Dallenbach (1924) répliquèrent les résultats obtenus par Ebbinghaus. Cependant, les auteurs conclurent à l'époque que le sommeil jouait un rôle passif dans la mémorisation en protégeant les informations nouvellement acquises des interférences et des stimulations externes perçues par le sujet durant l'éveil.

Cette idée d'un rôle passif du sommeil dans la mémorisation fut remise en cause avec la découverte du sommeil paradoxal (Aserinsky & Kleitman, 1953). En effet, comme cela a été expliqué précédemment, le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité corticale intense et un riche contenu onirique, ce qui suggérerait un rôle plutôt actif du sommeil sur la mémoire. Dès lors, le rôle du sommeil dans les processus de consolidation mnésique a fait l'objet de nombreuses études.

2.2. Précisions méthodologiques

Au cours des trente dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle bénéfique du sommeil sur la mémoire (Peigneux et al., 2001 ; Rauchs et al., 2005 ; Diekelmann & Born, 2010 pour revues). Une des méthodes les plus couramment utilisées pour étudier ces relations repose sur des protocoles de privation de sommeil réalisés après l'apprentissage. La privation peut être totale, partielle ou sélective d'un stade de sommeil particulier. D'un point de vue méthodologique, la privation partielle de sommeil consiste à priver le sujet du sommeil de première ou de seconde moitié de nuit, respectivement dominées par du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal (Diekelmann & Born, 2010 pour revue; voir Figure 2, page 9), tandis que la privation sélective correspond au fait de réveiller le sujet dès l'apparition sur le tracé EEG des éléments caractéristique du stade de sommeil ciblé. Bien que ces études permettant d'attribuer au sommeil un effet bénéfique sur la consolidation mnésique, il est à noter que la privation de sommeil entraîne des effets non spécifiques, tels que des troubles de l'humeur, une baisse de la motivation, ou encore un stress, qui pourraient impacter les performances de rappel le lendemain (Born & Gais, 2000 ; Bonnet, 2005 ; Scullin & Bliwise, 2015a, pour revue). Nous rapporterons ici de nombreux résultats issus d'études de privation de sommeil, mais nous présenterons également des travaux ayant corrélé les paramètres de sommeil mesurés durant la nuit post-apprentissage aux performances mnésiques.

2.3. Sommeil et mémoire procédurale

En 1997, Plihal et Born se sont intéressés aux conséquences d'une privation partielle de sommeil sur les performances à une épreuve de dessin en miroir (Plihal & Born, 1997). Le protocole comportait deux conditions de privation de sommeil. Dans la première, les sujets réalisaient l'apprentissage le soir, puis une première moitié allait se coucher tandis que la seconde était tenue éveillée. Au terme de cet intervalle de rétention de 3 heures (soit de sommeil, soit de veille), les sujets étaient de nouveau testés. Dans la seconde condition, les sujets dormaient en première partie de nuit avant d'être réveillés vers en milieu de nuit afin de réaliser l'apprentissage. Une première moitié était ensuite autorisée à dormir, alors que la seconde devait rester éveillée. Au terme de cet intervalle, l'épreuve de dessin en miroir était à nouveau proposée. Les auteurs ont ainsi montré que le sommeil

de fin de nuit, dominé par du sommeil paradoxal, facilitait la consolidation de cette procédure perceptivo-motrice. Dans une étude de Karni et collaborateurs (1994) utilisant une tâche de discrimination visuelle de textures, les auteurs ont montré qu'une privation de sommeil paradoxal, mais pas de sommeil lent profond, supprimait l'amélioration des performances à cette tâche, soulignant par conséquent l'importance du sommeil paradoxal dans la consolidation de ce type d'apprentissage procédural. A l'aide d'une tâche de *finger tapping* (tâche consistant à reproduire des séquences motrices de plusieurs éléments), Fischer et al (2002) ont mis en évidence chez le sujet jeune que le sommeil paradoxal améliorait de façon significative les performances d'exécution (exactitude de la reproduction et augmentation de la vitesse d'exécution de la séquence).

Toutefois, bien que ces études mettent en évidence une implication préférentielle du sommeil paradoxal dans la consolidation des apprentissages procéduraux, d'autres travaux suggèrent que le sommeil lent profond et le stade N2 participeraient également au renforcement de ces apprentissages. Ainsi, en réutilisant la tâche de discrimination de textures proposée par Karni et al. (1994), Gais et collaborateurs ont montré une amélioration des habiletés perceptives après une période composée essentiellement de sommeil lent profond. De plus, l'amélioration des performances était encore plus importante après une nuit complète, c'est-à-dire comportant tous les stades de sommeil (Gais et al., 2000). Ces résultats ont été confirmés par Stickgold et al. (2000) qui montrent que l'amélioration des performances à ce type de tâche est corrélée non seulement à la quantité de sommeil paradoxal en fin de nuit, mais également à la quantité de sommeil lent profond de début de nuit. Par ailleurs, à l'aide d'une tâche de *finger-tapping*, Walker et al ont rapporté que le stade N2 améliorait de façon significative les performances d'exécution des séquences motrices (Walker et al., 2002). Enfin, dans une étude de 2009, Rasch et al. ont observé l'effet d'une suppression pharmacologique du sommeil paradoxal sur la consolidation d'une habileté motrice (tâche de dessin en miroir ; Rasch et al., 2009). Les performances obtenues étaient inversement proportionnelles à la quantité de sommeil paradoxal réalisée pendant la nuit, mais corrélées positivement à la quantité de stade N2. Ces résultats suggèrent que le sommeil paradoxal *per se* ne serait pas nécessaire à la consolidation en mémoire procédurale, mais confirment le rôle joué par le stade N2 dans la consolidation mnésique.

Enfin, la consolidation d'habiletés cognitives a été très peu étudiée. Grâce à l'épreuve de la Tour de Hanoi, Fogel et collaborateurs ont montré que la consolidation des apprentissages procéduraux de type cognitifs au cours du sommeil se fait au travers de l'action conjointe du sommeil lent (stade N2 et sommeil lent profond) et du sommeil paradoxal (Fogel et al., 2015).

2.4. Sommeil et mémoire épisodique

Grâce à une tâche d'apprentissage de paires de mots, Yaroush et collaborateurs (1971) ont mis en évidence l'importance du sommeil lent profond, qui prédomine en première moitié de nuit, dans la consolidation de ce type d'apprentissage. En utilisant une tâche similaire, d'autres auteurs ont par la suite reproduit ces résultats, confortant l'idée que le sommeil lent profond interviendrait dans la consolidation des informations épisodiques (Barrett & Ekstrand, 1972 ; Fowler et al., 1973). Dans leur étude publiée en 1997, Plihal et Born ont également étudié l'impact de la privation de sommeil sur les performances de rappel à une tâche de mémoire épisodique (Plihal & Born, 1997). Les sujets devaient apprendre des listes de mots liés sémantiquement, puis étaient privés de sommeil lors de la première ou de la deuxième moitié de nuit. Les performances obtenues lors du rappel révèlent un effet bénéfique du sommeil de première moitié de nuit, dominé par du sommeil lent profond, sur la consolidation d'informations en mémoire épisodique.

Dans une étude en polysomnographie, Gais et al. (2002) ont mis en évidence les modifications de la microstructure du sommeil post-apprentissage. Chaque sujet devait réaliser deux tâches : une tâche d'apprentissage de paires de mots et une tâche dite contrôle au cours de laquelle les participants devaient compter le nombre de lettres incurvées de mots. Un rappel indicé des paires de mots à mémoriser était réalisé immédiatement après la tâche, puis le lendemain matin. Les auteurs ont ainsi montré une densité de fuseaux de sommeil (spindles) plus importante durant la nuit qui suivait la tâche de mémoire comparée à la nuit suivant la condition contrôle. De plus, la densité des spindles était positivement corrélée aux performances en rappel immédiat et différé, soulignant le rôle important de ces ondes dans la consolidation en mémoire épisodique (Gais et al., 2002).

Bien que l'intervention du sommeil lent profond soit primordiale pour la consolidation des souvenirs épisodiques, d'autres travaux suggèrent également un rôle du sommeil

paradoxal. Dans une étude réalisée dans notre laboratoire, menée par Rauchs et collaborateurs (2004), les sujets avaient pour tâche de mémoriser deux listes de mots, la position de chaque mot sur une feuille de papier et la liste d'appartenance. En privant les sujets soit de sommeil de première moitié de nuit, soit de deuxième moitié de nuit, les auteurs ont montré que le sommeil paradoxal favorisait la consolidation des aspects spatiaux des souvenirs, alors que le sommeil lent profond était bénéfique aux aspects temporels. D'autres études ont également souligné l'importance du sommeil paradoxal pour la consolidation de souvenirs épisodiques à valence émotionnelle (Tilley & Empson, 1978 ; Wagner et al., 2001). Ces résultats pourraient s'expliquer par l'activation de l'amygdale au cours du sommeil paradoxal, structure cérébrale impliquée dans le traitement des émotions (Maquet et al., 1996).

2.5. Modèles explicatifs de la consolidation mnésique au cours du sommeil

Plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer comment opère la consolidation des souvenirs au cours du sommeil. Nous décrirons dans les paragraphes suivants les deux principaux modèles, le dialogue hippocampo-néocortical et la théorie de l'homéostasie synaptique, les mécanismes sous-jacents et présenteront les arguments expérimentaux en faveur de ces deux modèles.

2.5.1. Le modèle du dialogue hippocampo-néocortical

Le modèle du dialogue hippocampo-néocortical, proposé par Buzsáki (Buzsáki, 1996), suggère que les traces mnésiques nouvellement créées seraient réactivées au sein de l'hippocampe avant d'être progressivement transférées vers le néocortex au cours des épisodes de sommeil, en vue d'un stockage à long terme sous une forme plus durable dans le temps (Frankland & Bontempi, 2005 ; Inostroza & Born, 2013 ; Rasch & Born, 2013). Cette communication entre l'hippocampe et le néocortex serait donc à la base de la consolidation de la mémoire dépendante de l'hippocampe.

Dans une étude de Takashima et collaborateurs (2006) en imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) évaluant la mémorisation d'images à différents temps (1 jour, 2 jours, 30 jours et 90 jours après l'apprentissage), les auteurs ont montré que l'activité hippocampique lors du rappel d'images diminuait au fil du temps, contrastant

avec un recrutement de plus en plus important des aires frontales, dont le cortex préfrontal ventromédian. Dans une étude de Gais et collaborateurs (2007) toujours en IRMf, des sujets devaient réaliser un apprentissage de paires de mots liés sémantiquement avant d'être répartis en deux groupes. Le premier était privé de sommeil durant la nuit post-apprentissage, tandis que le second était autorisé à dormir. L'ensemble des sujets était par la suite retesté sous IRM après une nuit de récupération, puis 6 mois plus tard. Les résultats ont montré une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal médian deux jours après apprentissage chez les sujets n'ayant pas été privés de sommeil, confirmant les observations de Takashima et al. (2006). Ces deux études comportaient également un retest quelques mois après l'apprentissage, et les résultats ont permis de mettre en évidence un désengagement progressif de l'hippocampe lors de la récupération des informations, au profit du cortex préfrontal médian, renforçant par conséquent l'hypothèse du stockage des souvenirs à long terme dans les régions corticales (Takashima et al., 2006 ; Gais et al., 2007).

Le modèle du dialogue hippocampo-néocortical mettrait en jeu trois acteurs principaux : 1) les réactivations neuronales des traces mnésiques, 2) les ondes lentes et les fuseaux de sommeil, et 3) un environnement neurochimique bien particulier (Figure 9).

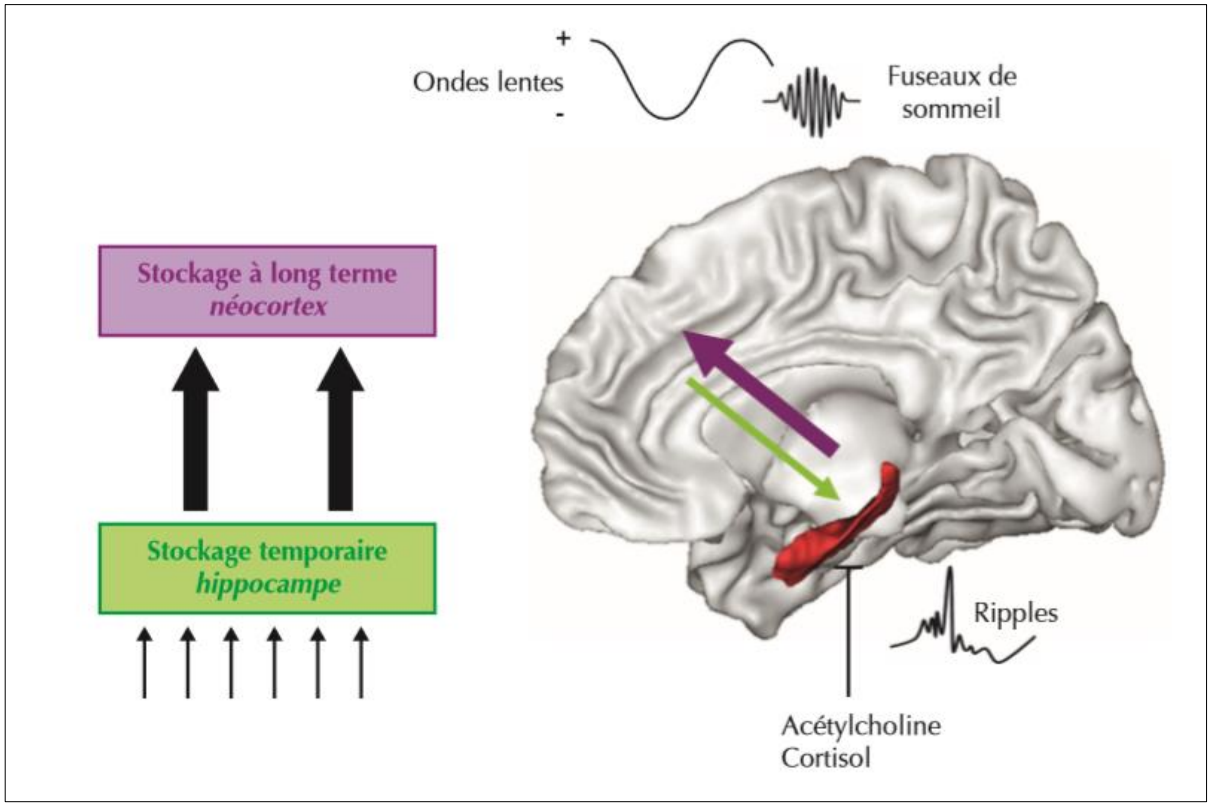

Figure 9 : *Modèle du dialogue hippocampo-néocortical. Durant l'éveil, les informations apprises sont encodées au sein de réseaux néocorticaux et de réseaux hippocampiques (flèche verte). Au cours du sommeil lent profond, ces informations sont réactivées au sein des réseaux neuronaux hippocampiques, induisant par la suite le transfert des traces mnésiques vers le néocortex (flèche violette) en vue d'un stockage à long terme. Ce transfert est médié par l'activité des ondes lentes et des fuseaux de sommeil, ainsi que des ondes à front raide (« ripples »). Des niveaux élevés de cortisol ou d'acétylcholine au niveau hippocampique empêchent les réactivations des souvenirs et bloquent le flux d'information vers le néocortex. Tiré de Bertran et al., 2013 ; Adapté de Born et al., 2006.*

2.3.1.1. Réactivation des traces mnésiques

Les informations nouvellement acquises à l'éveil et stockées de manière temporaire dans les cellules hippocampiques seraient, dans un premier temps, réactivées au cours du sommeil lent profond : on parle alors de réactivations neuronales, ou « *replay* ».

Les travaux sur l'animal ont permis de mettre en évidence les phénomènes de réactivations spontanées durant le sommeil post-apprentissage, ainsi que les mécanismes engagés dans ces processus. Ainsi, en 1989, Pavlides & Winson ont montré que les cellules de lieux (ou « *place cells* », cellules hippocampiques déchargeant sélectivement lorsque l'animal se trouve dans un certain endroit de l'espace), activées durant un apprentissage spatial, augmentaient leur fréquence de décharge dans les épisodes de sommeil suivants (Pavlides & Winson, 1989). En 1993, Wilson et McNaughton étudient le comportement exploratoire du rat au travers d'une tâche d'apprentissage spatiale. L'enregistrement des

réponses neuronales démontre que de nombreuses cellules de lieu de l'hippocampe se réactivent au cours du sommeil lent profond (Wilson & McNaughton, 1993). Ce *replay* reproduit la séquence de décharges neuronales observées au cours de l'exploration. De cette manière, le cerveau rejoue les patterns d'activité neuronale observés au cours de la journée. Dans une étude de Ji et Wilson (2007), les auteurs ont montré que les réactivations neuronales chez l'animal ne se limitaient pas à l'hippocampe. Ils ont en effet observé que l'exécution d'une tâche spatiale chez le rat entraînait, pendant le sommeil, des réactivations neuronales dans le cortex pariétal et le cortex visuel.

Des réactivations neuronales ont également été mises en évidence chez l'Homme grâce aux techniques d'imagerie cérébrale. Ainsi, Peigneux et collaborateurs (2004) ont montré, dans une étude réalisée en Tomographie par Émission de Positons (TEP), que les régions hippocampiques activées lors d'un apprentissage spatial à l'éveil sont réactivées au cours du sommeil lent la nuit suivante, et que l'activité hippocampique mesurée au cours du sommeil lent profond était positivement corrélée au gain de performances après la nuit de sommeil.

Enfin, une étude de Rasch et al. (2007) a permis de montrer que la consolidation mnésique de tâches déclaratives peut être boostée par la réutilisation au cours du sommeil lent de stimuli associés à l'apprentissage. Dans leur étude, les auteurs ont soumis une odeur à des sujets qui avaient pour tâche d'apprendre la localisation spatiale de paires de cartes. Rasch et collaborateurs ont mis en évidence que la réexposition à cette odeur durant le sommeil lent post-apprentissage induisait une plus forte activation de l'hippocampe, et que les performances de rappel le lendemain étaient meilleures. L'odeur agit en quelque sorte comme un indice contextuel qui permet de réactiver les traces mnésiques. Dans une autre étude de Rudoy et collaborateurs, des sujets devaient apprendre la localisation spatiale de différents objets, et un son spécifique était associé à chacun de ces objets. Après une sieste, les sujets rapportaient plus efficacement les emplacements des objets pour lesquels les sons correspondant avaient été rejoués au cours du sommeil (Rudoy et al., 2009). Ces résultats suggèrent ainsi que certains stimuli présentés lors de l'apprentissage peuvent être appliqués de nouveau durant le sommeil pour favoriser la réactivation de certaines traces mnésiques.

2.3.1.2. Ondes lentes, fuseaux de sommeil et ripples

Les réactivations neuronales observées au sein de l'hippocampe entraîneraient une série de processus complexes faisant intervenir d'une part l'activité phasique des ondes à front raide, ou *sharp-wave ripples*, enregistrées au niveau de l'hippocampe, et, d'autre part, les fuseaux de sommeil et l'activité ondes lentes. Ces échanges favoriseraient par la suite le transfert des informations vers le néocortex, sous la forme d'une information plus résistante à l'interférence et à l'oubli.

L'implication des oscillations générées au cours du sommeil lent dans la consolidation mnésique a fait l'objet de plusieurs études. En effet, les travaux chez l'Homme de Mölle et al. (2004) et Huber et al. (2004) ont permis la mise en évidence d'une augmentation des ondes lentes après un apprentissage de paires de mots et après un apprentissage moteur respectivement. Par ailleurs, dans une étude de 2006, Marshall et collaborateurs ont montré que la stimulation transcrânienne pendant le sommeil lent profond induisait une augmentation des ondes lentes, ce qui avait pour conséquence une amélioration des performances à une tâche de rappel de paires de mots (Marshall et al., 2006). Plus récemment, une étude réalisée cette fois chez le rat a permis de montrer que l'augmentation des oscillations lentes par stimulation électrique transcrânienne améliorait la consolidation des informations (Binder et al., 2014). Concernant les fuseaux de sommeil, de nombreuses études se sont intéressées au lien qu'ils entretiennent avec la mémoire (Fogel & Smith, 2011, pour revue). Ainsi, l'apprentissage de paires de mots résulterait en une augmentation de la densité des fuseaux de sommeil, qui serait corrélée aux performances de rappel lors du retest (Gais et al., 2002 ; Schabus et al., 2008). Ces études confirment le rôle prédominant des ondes lentes et des fuseaux de sommeil dans la consolidation des apprentissages. Les oscillations hippocampiques, appelées « *ripples* », sont des bouffées d'activité rapide générées dans l'hippocampe pendant le sommeil lent (Rasch & Born, 2013, pour revue), et seraient impliquées dans les processus mnésiques (Csicsvari & Dupret, 2014, pour revue). Ainsi, dans une étude menée chez le rat, Ego-Stengel et Wilson ont montré que la stimulation intracrânienne de l'hippocampe pendant le sommeil entraînait la perturbation de l'activité neuronale liée aux *ripples*, aboutissant à des difficultés d'apprentissage (Ego-Stengel & Wilson, 2010). De plus, il a également été observé qu'un apprentissage spatial entraînait une augmentation de la densité des oscillations hippocampiques, confortant l'idée d'une implication de ces

dernières dans la consolidation mnésique (Ramadan et al., 2009). Par ailleurs, la suppression des *ripples* pendant le sommeil post-apprentissage spatial entraînait une diminution des performances de rétention chez le rat (Girardeau et al., 2009).

2.3.1.3. Environnement neurochimique

L'environnement neurochimique est également crucial pour la réorganisation des traces mnésiques au cours du sommeil. L'acétylcholine, d'une part, joue un rôle pour le remodelage à la fois structural et fonctionnel des circuits neuronaux sous-tendant des fonctions cognitives complexes (Berger-Sweeney, 2003). D'autre part, une forte concentration de cortisol serait susceptible d'interférer avec le processus de consolidation mnésique au cours du sommeil (Buckley & Schatzberg, 2005, pour revue). A l'éveil, les niveaux élevés d'acétylcholine et de cortisol faciliteraient l'encodage de nouvelles informations en prévenant les interférences dues aux informations précédemment stockées. Au cours du sommeil lent, en revanche, la diminution de l'activité cholinergique et du cortisol permettrait la réactivation des traces mnésiques au sein de l'hippocampe, ainsi que le transfert vers le néocortex (Gais & Born, 2004). Enfin, le dialogue entre l'hippocampe et le néocortex serait interrompu au cours du sommeil paradoxal suite à l'accumulation de l'acétylcholine et du cortisol. Des études ont d'ailleurs montré que des niveaux de cortisol ou d'acétylcholine trop élevés lors du sommeil à ondes lentes empêchaient la réactivation des souvenirs et bloquaient le flux d'information vers le néocortex (Plihal & Born, 1999 ; pour revues, voir Payne & Nadel, 2004 et Hasselmo, 2006).

2.3.2. Le modèle de l'homéostasie synaptique

Le modèle de l'*homéostasie synpatique* a été proposé par Tononi et Cirelli (2003). Il stipule que le sommeil, et en particulier le sommeil à ondes lentes (i.e., sommeil lent profond), interviendrait dans la consolidation des informations par le biais d'un recalibrage synaptique, ou *synaptic downscaling*. En effet, l'encodage de nouvelles informations dans la journée se traduit par une augmentation de l'activité synaptique, entraînant des phénomènes de potentialisation à long terme et la création de nouvelles synapses. Ceci a toutefois un coût, à la fois en termes d'énergie et d'espace, et saturerait progressivement notre capacité à apprendre de nouvelles informations. Durant le sommeil lent profond, les ondes lentes agiraient sur les synapses potentialisées à l'éveil

par le biais d'un processus de dépotentialisation synaptique, ce qui aboutirait à la restauration de la plasticité cérébrale tout en conservant une différence entre les synapses qui ont été potentialisées et celles qui ne le furent pas. La figure 10 illustre ce modèle.

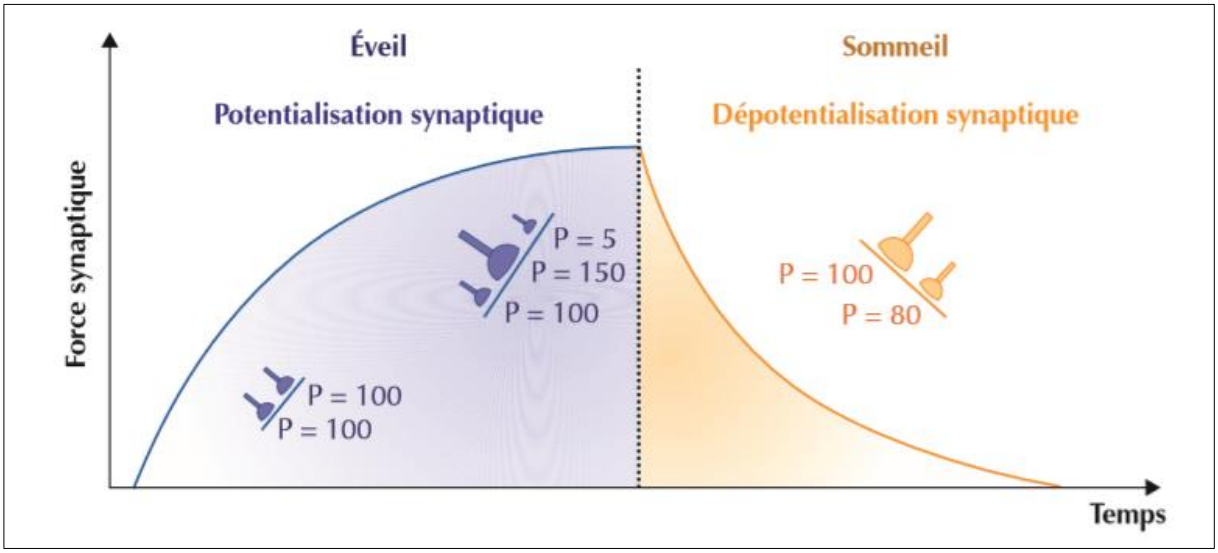

Figure 10 : *Modèle de l'homéostasie synaptique. Durant l'éveil, les apprentissages induisent des phénomènes de potentialisation synaptique, entraînant le renforcement de certaines synapses et la création de nouvelles synapses. Au cours du sommeil, les ondes lentes seront d'autant plus amples que la force synaptique accumulée au cours de la journée a été importante. La répétition des périodes de dépolarisation et d'hyperpolarisation va entraîner un phénomène de recalibrage du poids des synapses et induire une réduction de l'amplitude et de la synchronisation des ondes lentes. La force synaptique retourne ainsi à un état de base à la fin de la nuit, les synapses gardant malgré tout la trace des expériences passées. Abréviation : P=poids synaptique. Tiré de Bertran et al., 2013. D'après Tononi & Cirelli, 2006 et Diekelmann & Born, 2010.*

Les arguments en faveur de ce modèle ont été proposés suite à plusieurs études menées chez l'animal et l'Homme. Chez le rat, les travaux de Vyazovskyi et collaborateurs ont montré que le nombre de récepteurs corticaux et hippocampiques au glutamate, connus pour leur rôle dans les mécanismes de potentialisation à long terme, était plus important à la fin d'une période de veille et diminuait après une nuit de sommeil (Vyazovskiy et al., 2008). Ces résultats étayent donc l'idée d'une potentialisation synaptique au cours de l'éveil, suivie par une dépotentialisation au cours du sommeil lent. Ils ont de plus observé que l'amplitude des ondes lentes et les phases de synchronisation des cellules corticales déchargeant en parallèle diminuaient au cours du sommeil lent profond, reflétant le phénomène de dépotentialisation (Vyazovskiy et al., 2009). Toujours chez le rat, dans une étude de 2010, Liu et collaborateurs ont mesuré les courants électriques post-synaptiques, un indicateur des phénomènes de potentialisation à long terme. Grâce à cette

expérience, ils ont mis en évidence une augmentation de potentialisation synaptique à la fin d'une période de veille (riche en stimulations) ainsi qu'une diminution de cette potentialisation après une nuit de sommeil (Liu et al., 2010).

Chez l'Homme, les travaux de Huber et collaborateurs mettent en évidence, après une tâche d'adaptation visuo-motrice, une augmentation locale de l'activité des ondes lentes au niveau du cortex pariétal droit, région cérébrale recrutée lors de la réalisation de la tâche. Ils montrèrent par la suite une corrélation positive entre l'activité à ondes lentes (puissance spectrale dans la bande de fréquence delta) et les gains de performances observés lors du retest après la nuit de sommeil (Huber et al., 2004). Dans une autre étude, en utilisant la stimulation transcrânienne pour induire une potentialisation des circuits impliqués dans la tâche, ces mêmes auteurs montrent une fois de plus que l'amplitude de la potentialisation est corrélée à l'activité des ondes lentes au cours de la nuit post-apprentissage (Huber et al., 2007).

En résumé, l'homéostasie synaptique suggère que la potentialisation synaptique durant l'éveil engendre la production des ondes lentes lors de la nuit de sommeil post-apprentissage, permettant un processus de dépotentialisation synaptique et le rétablissement d'un équilibre dans le système nerveux, favorisant ainsi de nouveaux apprentissages le lendemain.

2.3.3. Un rôle conjoint de ces modèles

Les travaux réalisés ces dernières années ont permis d'apporter des arguments expérimentaux en faveur des deux modèles exposés ci-dessus. Toutefois, ces observations semblent de prime abord indiquer un fonctionnement opposé, le premier permettant l'activation de certains circuits et le second favorisant plutôt leur désactivation.

Dans une étude récente, Mascetti et collaborateurs ont évalué, en IRMf, les performances de mémoire à une tâche épisodique avant et après une nuit de sommeil. L'originalité de ce protocole se base sur la comparaison de deux groupes de sujets, différenciés selon le phénotype du gène BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), neurotrophine impliquée dans les processus de potentialisation à long terme, elle-même associée à la mémorisation à long terme (Mascetti et al., 2013). Les résultats obtenus montrent, premièrement, que les profils d'activation entre les deux groupes diffèrent après une nuit de sommeil,

notamment au sein de régions qui n'avaient pas été activées au moment du test post-apprentissage. La mise en jeu de ces nouvelles régions semble indiquer une réorganisation des traces mnésiques au cours du sommeil, ce qui conforte l'hypothèse du dialogue hippocampo-néocortical. Deuxièmement, l'activation de régions déjà sollicitées avant le sommeil diffère également entre les deux groupes, mais de façon proportionnelle à la quantité d'ondes lentes enregistrées durant la nuit post-apprentissage, en accord donc avec le modèle de l'homéostasie synaptique.

Ainsi, les deux mécanismes semblent fonctionner de manière conjointe mais opèrent dans des régions cérébrales différentes afin de permettre la consolidation d'informations récemment acquises.

3. Sommeil et mémoire au cours du vieillissement

Comme nous l'avons vu en fin de chapitre précédent, le vieillissement s'accompagne d'une altération de la macrostructure et de la microstructure du sommeil. Or, les études menées chez le sujet jeune ont permis de montrer que le sommeil joue un rôle dans la consolidation de la mémoire, en agissant sur les traces mnésiques nouvellement créées afin de les consolider et les stocker en mémoire à long terme. Compte tenu des modifications du sommeil observées avec l'avancée en âge et de la plainte de mémoire généralement rapportée par les sujets, de nombreuses suggèrent que le vieillissement entraînerait une altération des processus de consolidation mnésique au cours du sommeil.

3.1. Sommeil et mémoire épisodique chez le sujet âgé

La mémoire épisodique est le système de mémoire le plus vulnérable aux effets de l'âge, et fait l'objet de plaintes spontanées de la part des sujets âgées (Wang et al., 2017, pour revue). Comme cela a été décrit précédemment, les travaux menés chez le jeune adulte ont montré que la mémoire épisodique est consolidée principalement au cours du sommeil lent profond. Ce stade de sommeil étant particulièrement affecté au cours du vieillissement, nous pouvons nous attendre à une perturbation du processus de consolidation en mémoire épisodique au cours du sommeil chez le sujet âgé.

En 2007, dans une étude incluant une analyse du sommeil par polysomnographie, Backhaus et collaborateurs ont évalué la consolidation d'informations en mémoire épisodique au cours du sommeil chez des sujets jeunes et âgés, grâce à une tâche d'apprentissage de paires de mots (Backhaus et al., 2007). Le protocole comportait deux conditions. Dans la première, une partie des sujets réalisait l'apprentissage des paires le soir, dormait puis était réveillée 3 heures plus tard pour rappeler les paires. Dans cette condition, les sujets bénéficiaient d'un intervalle de rétention dominé par du sommeil lent profond. Dans la seconde condition, les participants apprenaient les paires en milieu de nuit, dormaient puis étaient réveillés au matin pour le rappel. Dans cette condition, les sujets bénéficiaient d'un intervalle de rétention dominé par du sommeil paradoxal. Les performances initiales des deux groupes de sujets étaient équivalentes, suggérant que les paires de mots étaient correctement encodées par l'ensemble des sujets. En revanche, les auteurs ont observé de moins bonnes performances de rappel chez les sujets âgés mais uniquement lorsque l'intervalle de rétention se situait en début de nuit. Enfin, la quantité de sommeil lent profond était positivement corrélée aux scores mnésiques. Les données de cette étude révèlent donc un trouble de la consolidation mnésique chez les sujets âgés lié à la diminution de la quantité de sommeil lent profond.

Mander et collaborateurs (2013) ont cherché à confirmer l'altération du processus de consolidation mnésique au cours du vieillissement. Dans une étude incluant une polysomnographie, une IRM structurale et une tâche évaluant la consolidation de paires de mots, ils ont montré, grâce à des analyses de médiation, que l'atrophie des régions frontales serait associée à une diminution de l'activité ondes lentes (ou « *slow wave activity* », définie comme la puissance spectrale du signal dans la bande de fréquence delta) chez les sujets âgés, et cette diminution serait à son tour associée à une altération de la consolidation mnésique. Dans une autre étude, ces mêmes auteurs ont montré que les participants âgés présentent, comparés à des sujets jeunes, une réduction importante de la fréquence et de la densité des fuseaux de sommeil au niveau du cortex préfrontal, ce qui pourrait également expliquer l'altération des processus de consolidation mnésique dépendants de l'hippocampe (Mander et al., 2014). Westerberg et al. (2015) ont montré, grâce à un protocole de siestes chez des sujets âgés, que des stimulations électriques transcrâniennes visant à augmenter les ondes lentes, entraînaient une amélioration des performances de mémoire épisodique par rapport à des stimulations placebo, confirmant

le rôle des ondes lentes dans la consolidation de la mémoire épisodique chez le sujet âgé. Cependant, Eggert et collaborateurs (2013) n'ont pas montré d'effet bénéfique de la stimulation électrique transcrânienne sur les performances de mémoire.

Dans une étude de Cherdieu et collaborateurs (2014) des sujets jeunes et âgés étaient séparés en deux groupe : le premier groupe devait apprendre l'emplacement de 12 paires de cartes (jeu du Memory) le matin puis était retesté le soir après une période de veille, tandis que le second réalisait l'apprentissage le soir puis était retesté le lendemain matin après une nuit de sommeil. Les auteurs rapportent des différences significatives entre les sujets jeunes et âgés au niveau de l'architecture de sommeil. De plus, dans le groupe ayant dormi après l'apprentissage, les sujets âgés obtiennent des performances de rappel plus faibles par rapport aux sujets jeunes, suggérant qu'ils n'ont pas bénéficié de l'effet du sommeil sur les traces nouvellement créées. Enfin, les performances des sujets âgés après une nuit de sommeil n'étaient pas meilleures par rapport à celles mesurées après une période de veille. Dans une étude menée également chez un groupe de sujets jeunes et âgés, Mary et collaborateurs ont proposé à leurs participants d'apprendre des paires de mots couplées à des paires d'images (Mary et al., 2013). Les sujets étaient par la suite testés immédiatement après l'apprentissage, 30 minutes plus tard et enfin une semaine plus tard. Les résultats montrent que les deux groupes d'âge obtiennent des performances similaires lors du rappel immédiat et à 30 minutes. Cependant, les performances des sujets âgés déclinent de manière significative par rapport aux sujets jeunes après un délai d'une semaine. De plus, les auteurs ont montré une association négative entre le nombre de réveils au cours des nuits suivant l'apprentissage, rapportés par les participants à l'aide d'un agenda de sommeil, et les performances à la tâche de mémoire. Ces résultats suggèrent ainsi que la qualité subjective de sommeil, et plus particulièrement la fragmentation du sommeil, serait liée aux capacités de rétention des informations chez les sujets âgés.

Cependant, bien que ces études aient proposé des arguments en faveur d'une altération de la consolidation mnésique au cours du sommeil chez le sujet âgé, d'autres travaux rapportent des résultats contradictoires. Ainsi, alors que Backhaus et collaborateurs (2007) montraient qu'une diminution du temps passé en sommeil lent profond prédirait une altération de la consolidation mnésique, l'étude de Scullin (2013) ne montre aucun lien entre les performances à une tâche d'apprentissage et de rappel de paires de mots et

le sommeil lent profond. Dans une étude de Wilson et al. (2012), des sujets jeunes et âgés devaient réaliser un apprentissage de paires de mots qui, contrairement à l'étude de Backhaus et al. (2007), étaient non-liés sémantiquement. Les sujets étaient retestés après deux nuits de sommeil. Les données ne montrent aucune différence entre les groupes après l'intervalle de rétention de sommeil, suggérant par conséquent que les modifications du sommeil liées à l'âge n'auraient pas d'impact sur les performances de rappel pour ce type d'apprentissage. Enfin, Aly et Moscovitch (2010) ont comparé les performances de mémoire épisodique d'un groupe de sujets jeunes et d'un groupe de sujets âgés. La première tâche consistait en l'apprentissage de deux histoires de l'échelle de mémoire de Wechsler, tandis que la seconde évaluait les capacités des participants à se rappeler d'événements personnels récents. Les participants étaient contactés par téléphone, et les performances de rappel des sujets étaient comparées après une période de veille ou de sommeil. Les résultats ont montré que le bénéfice du sommeil par rapport à la veille sur la consolidation des apprentissages était similaire chez les deux groupes. De plus, le nombre d'heures passées à dormir était positivement corrélé aux performances de rappel. Ainsi, les auteurs proposent que lorsque le matériel utilisé est pertinent ou met en jeu des éléments plus personnels, les différences liées à l'âge seraient plus modestes.

3.2. Sommeil et mémoire procédurale chez le sujet âgé

Contrairement à la mémoire épisodique, la mémoire procédurale demeure relativement préservée au cours du vieillissement, malgré quelques altérations subtiles (Backhaus et al., 2015, pour revue ; King et al., 2017). Quelques études se sont penchées sur les liens entre consolidation d'apprentissages procéduraux et sommeil chez le sujet âgé, apportant des résultats divergents. Ainsi, à l'aide d'une tâche d'apprentissage de séquences motrices (tâche de *finger tapping*), Spencer et collaborateurs (2007) ont montré que les performances des sujets âgés ne s'amélioraient pas après une nuit de sommeil contrairement aux sujets jeunes. En utilisant la même tâche de mémoire procédurale, Wilson et al. (2012) ont comparé les performances d'un groupe de sujets jeunes (20-34 ans), d'un groupe de sujets d'âge intermédiaire (35-50 ans) et d'un groupe de sujets âgés (51-70 ans). L'apprentissage était réalisé soit dans la matinée, soit en soirée, puis les participants étaient testés 12h puis 24h après l'apprentissage. Les résultats révèlent de moins bonnes performances pour les sujets âgés après une nuit de sommeil, mais également de moins bonnes performances pour les sujets d'âge intermédiaire comparés

aux sujets jeunes, suggérant que l'altération de la consolidation mnésique au cours du sommeil survient relativement tôt dans le vieillissement. Par ailleurs, en utilisant la tâche perceptivo-motrice du rotor test, consistant à maintenir le plus longtemps possible le contact entre un stylet et une cible en rotation constante, Peters et collaborateurs (2008) ont montré une amélioration des performances après un délai d'une semaine inférieure chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. De plus, les auteurs ont rapporté une augmentation de la densité des fuseaux de sommeil au cours de la nuit post-apprentissage chez les sujets jeunes uniquement, et cette augmentation était corrélée aux performances de rappel. Ces résultats furent confirmés par une étude plus récente, montrant que la réduction de la densité des fuseaux de sommeil observée chez le sujet âgé entraînerait une altération des processus de consolidation mnésique (Fogel et al., 2014).

En revanche, une étude Tucker et al. (2011) remet en question ces résultats. A l'aide d'une tâche de *finger tapping*, ils ont en effet montré une amélioration des performances aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. De plus, aucune corrélation entre l'amélioration des performances après la nuit et l'architecture de sommeil ou la densité des fuseaux de sommeil n'a été observée.

Malgré cette divergence de résultats, Gudberg et collaborateurs ont proposé que le matériel utilisé lors des tâches de mémoire procédurale pouvait avoir un impact sur le processus de consolidation au cours du sommeil chez le sujet âgé (Gudberg et al., 2015). Ils ont proposé à des sujets jeunes et âgés de réaliser soit une tâche d'apprentissage de séquences classique (*finger tapping*), soit une tâche d'apprentissage de séquences adaptée (*whole-hand sequence task* ; les sujets devaient reproduire les séquences en appuyant avec la paume de la main plutôt qu'avec les doigts). Après la nuit post-apprentissage, les auteurs ont observé une amélioration des performances chez les sujets âgés ayant réalisé la tâche adaptée, contrairement aux sujets ayant réalisé la tâche classique. Ainsi, l'effet bénéfique du sommeil dans la consolidation des apprentissages procéduraux pourrait, en partie, s'expliquer par la complexité de la tâche.

En résumé, les travaux réalisés chez le sujet âgé sain montrent des résultats divergents, en particulier pour la mémoire épisodique. Alors qu'une altération des processus de consolidation en mémoire est logiquement attendue, notamment en raison de la diminution de la quantité de sommeil lent profond observée au cours du vieillissement,

ce résultat n'est pas retrouvé de manière systématique. Concernant les apprentissages procéduraux, les études concluent globalement que le processus de consolidation au cours du sommeil est perturbé au cours du vieillissement, ou que l'amélioration des performances après une nuit de sommeil est plus modeste chez les sujets âgés.

IV. Sommeil et mémoire prospective au cours du vieillissement

Si le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique est aujourd'hui bien établi, les études se sont longtemps focalisées sur le versant rétrospectif de la mémoire épisodique, c'est-à-dire l'encodage, le stockage et le rappel d'expériences passées. Toutefois, nous assistons depuis quelques années à l'émergence d'études portant sur la mémoire orientée vers le futur. La mémoire *prospective* se définit comme la mémoire des actions à réaliser à un moment donné dans le futur (Einstein & McDaniel, 1990 ; Schacter & Addis, 2007). Cette faculté est primordiale pour assurer notre autonomie au quotidien puisqu'elle sert, par exemple, à ne pas oublier un rendez-vous important ou de prendre ses médicaments avant le repas.

Après avoir défini la mémoire prospective et les méthodes utilisées pour l'évaluer, nous nous intéresserons à son évolution au cours du vieillissement normal, puis nous exposerons une synthèse des travaux mettant en évidence le rôle du sommeil dans la consolidation en mémoire prospective.

1. La mémoire prospective

La mémoire prospective fait référence à la mémorisation d'intentions qu'il faudra réaliser au moment opportun dans le futur (Einstein & McDaniel, 1990 ; Schacter & Addis, 2007). Son fonctionnement suit le schéma général des étapes décrites pour toute tâche de mémoire épisodique. Une intention est tout d'abord formée volontairement par le sujet (« Quand je passerai devant la boulangerie, il faudra que j'achète une tarte aux pommes. »), puis stockée et maintenue à un certain niveau d'activation en mémoire avant d'être récupérée et réalisée. A cela s'ajoute une étape de vérification et de suppression de l'intention qui permet non seulement de s'assurer qu'elle a bien été exécutée mais aussi de ne pas la réaliser de nouveau (Gonneaud et al., 2009; Figure 11).

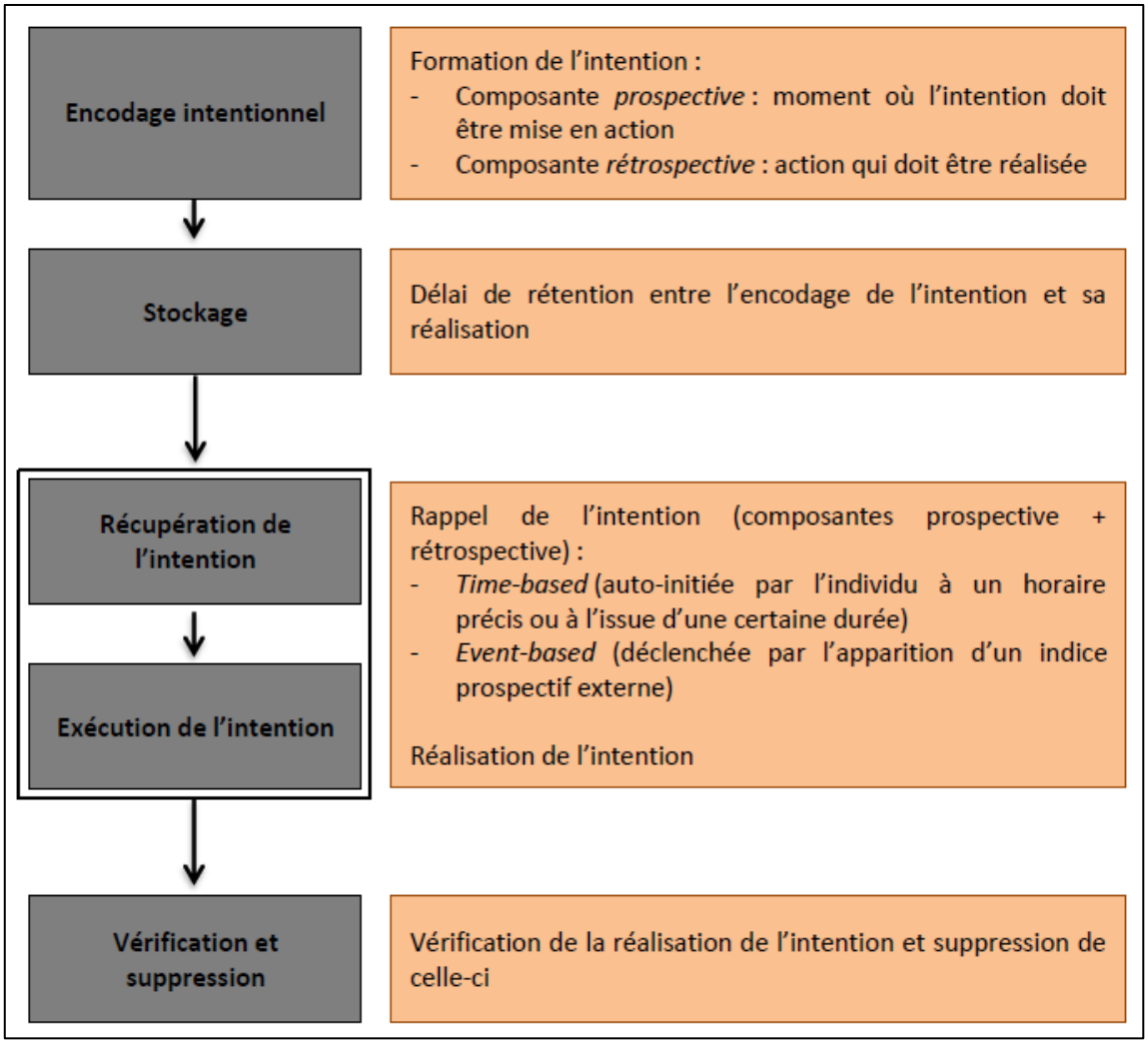

Figure 11 : *Étapes et caractéristiques de la mémoire prospective. Adapté de Gonneaud et al., 2009.*

Contrairement au rappel de souvenirs épisodiques, la réalisation d'une intention implique deux composantes : la première permettant de situer le contexte opportun au rappel, et la seconde correspondant à l'action à réaliser (Einstein & McDaniel, 1990). La composante *prospective* se réfère au fait de se souvenir qu'une action doit être réalisée au moment approprié (« Je me souviens devoir faire quelque chose lorsque je passerai devant la boulangerie »), et met en jeu les fonctions exécutives, des processus attentionnels et mnésiques conduisant le sujet à rechercher dans l'environnement l'indice prospectif qui permettra le rappel de l'intention (Hainselin et al., 2011). La composante *rétrospective*, quant à elle, correspond au contenu de l'intention (« Je dois acheter une tarte aux pommes ») et va impliquer principalement des processus mnésiques (McDaniel & Einstein, 2007). La récupération de la composante prospective sollicite essentiellement les aires préfrontales et pariétales, associées aux processus attentionnels et exécutifs, tandis que

la récupération de la composante rétrospective est associée à l'activation des aires temporales internes, notamment l'hippocampe, impliquées dans les processus mnésiques (Umeda et al., 2006).

Selon le type de récupération de la composante prospective, on distingue également deux types de mémoire prospective (Einstein & McDaniel, 1990). La mémoire prospective est dite de type *event-based* (EB) lorsqu'un événement ou un élément précis de l'environnement déclenche la récupération automatique et spontanée d'une intention (« Penser à acheter une tarte aux pommes en passant devant la boulangerie »). Lorsque la récupération s'effectue à l'issue d'une certaine durée ou à une heure précise, la mémoire prospective est dite de type *time-based* (TB ; « Penser à appeler le plombier dans 5 minutes »). Pour cette dernière, le rappel impliquera majoritairement des processus auto-initiés par l'individu, notamment des processus d'estimation temporelle (Gonneaud et al., 2009).

Lors d'une tâche de mémoire prospective, les sujets peuvent engager alternativement des processus contrôlés, impliquant la recherche active de l'indice prospectif dans l'environnement, et des processus automatiques lorsque la récupération d'une intention se fait spontanément au moment où l'indice est détecté. L'implication des processus peut varier selon les caractéristiques de la tâche ou du contexte (McDaniel & Einstein, 2000 ; Einstein et al., 2005 ; Scullin et al., 2013; McDaniel et al., 2015).

Les processus automatiques seraient impliqués lorsque l'action à réaliser est liée logiquement et/ou sémantiquement à l'indice prospectif (« Penser à acheter une tarte aux pommes en passant devant la boulangerie »). Selon la théorie réflexive-associative (McDaniel et al., 2004), les sujets établissent un lien entre l'indice et l'action à réaliser lors de la formation d'une intention. Si cette association est forte, alors les sujets réaliseront un encodage associatif rapide en mémoire, ce qui permettra une réactivation automatique de cette intention au sein des réseaux associatifs lorsque l'indice sera perçu, et donc le rappel spontané de la composante rétrospective. A l'inverse, lorsqu'une action n'est pas liée sémantiquement à l'indice prospectif, sa mémorisation est plus lente et plus complexe (« Penser à appeler un ami lorsque je serai dans le train »). Dans ce cas, le sujet mettra en jeu des processus stratégiques de recherche en mémoire pour récupérer l'intention. En utilisant des intentions présentant des associations faibles et fortes entre l'indice

prospectif et l'action à réaliser, McDaniel et al. (2004) ont montré chez un groupe de sujets jeunes un meilleur rappel des intentions dont l'action à réaliser est cohérente avec l'indice prospectif associé par rapport à celles ne présentant pas de lien entre l'indice et l'action.

2. Évaluation de la mémoire prospective

Malgré son importance dans la vie quotidienne et son rôle dans le maintien de l'autonomie des personnes, la mémoire prospective est peu explorée lors des bilans neuropsychologiques. Néanmoins différents outils sont disponibles et permettent d'obtenir des informations quant à l'état de cette mémoire, avec toutefois une hétérogénéité non négligeable sur les résultats obtenus.

2.1. Questionnaires de mémoire et de plainte

Une première manière d'évaluer la mémoire prospective repose sur l'utilisation de questionnaires portant sur les capacités de mémoire, dans leurs dimensions rétrospective et prospective (Smith et al., 2000 ; Crawford et al., 2003). Dans ces questionnaires est recueillie la plainte des sujets concernant leur mémoire prospective, et plus particulièrement la fréquence des oublis dans la vie quotidienne. Il existe de nombreux questionnaires, tels que le *Prospective Memory Questionnaire* (PMQ, Hannon et al., 1995), le *Comprehensive Assessment of Prospective Memory* (CAPM, Chau et al., 2007) ou encore le *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ ; Crawford et al., 2003). Chacun de ces outils présente des intérêts et des limites, et l'un d'eux permet de répondre à une majorité de critères importants pour évaluer efficacement les troubles de la mémoire prospective : le CAPM. En effet, il présente 41 items et permet une mesure précise de la fréquence d'oublis grâce à une échelle de Likert (1 fois par mois = rarement ; 2 à 3 fois par mois = occasionnellement ; 1 fois par semaine = souvent ; chaque jour = très souvent). De plus, il comporte également une version qui peut être remplie par un proche du sujet, et dispose de données normatives.

Cependant, bien que ces questionnaires soient des outils validés et permettant la mise en évidence d'une plainte, cette évaluation subjective et indirecte ne permet pas de rendre compte des réelles performances des sujets.

Compte tenu de l'imprécision des questionnaires auto-administrés, plusieurs épreuves ont été élaborées.

2.2. Évaluation de la mémoire prospective

L'évaluation de la mémoire prospective peut se faire au moyen de tâches écologiques, proposées en milieu naturel, ou d'épreuves informatisées réalisées en laboratoire.

2.2.1. Épreuves en milieu naturel

Les épreuves en milieu naturel consistent à proposer aux sujets de réaliser une tâche au cours de leurs activités quotidiennes. Ainsi, il leur était par exemple demandé de penser à remplir un questionnaire lorsqu'ils seraient chez eux et de le renvoyer à l'expérimentateur (Dobbs & Rule, 1987) ou encore d'appeler l'expérimentateur à des heures définies, et ce chaque jour pendant une semaine (Maylor, 1990). En revanche, ces épreuves restent difficiles à reproduire dans un contexte scientifique et manquent de contrôle expérimental. En effet, certains auteurs ont en effet montré que les performances de mémoire prospective étaient biaisées par une utilisation plus fréquente d'aides externes (calepin, post-it, …).

2.2.2. Épreuves de laboratoire

Afin de contrer le manque de contrôler expérimental associé aux épreuves en milieu naturel, Einstein et McDaniel (1990) ont proposé une méthodologie visant à évaluer la mémoire prospective dans un contexte scientifique rigoureux. Le principe général utilisé pour ces épreuves est de demander aux sujets d'effectuer une tâche principale, appelée « tâche en cours » (par exemple une épreuve de catégorisation sémantique), de laquelle ils doivent se désengager pour répondre à la tâche de mémoire prospective, soit au moment de l'apparition de l'indice prospectif (par exemple lorsque l'image présentée représente un animal), soit à un moment déterminé (par exemple toutes les deux minutes). Dans une étude d'Einstein et collaborateurs (Einstein et al., 1992), les auteurs ont proposé une tâche en cours de catégorisation sémantique et une tâche de mémoire prospective durant laquelle les sujets doivent appuyer sur une touche spécifique lors de l'apparition d'un mot donné. Ce type de protocole a permis aux chercheurs de mieux contrôler différents paramètres lors de la réalisation de la tâche, notamment l'utilisation d'aides externes, mais a souvent été critiqué pour son manque de validité écologique.

Récemment, de nouveaux protocoles basés sur les techniques de réalité virtuelle ont été élaborés. La réalité virtuelle présente un intérêt majeur puisqu'elle permet de reproduire le plus fidèlement possible des situations du quotidien tout en conservant un contrôle expérimental. Ce point sera détaillé ultérieurement dans ce manuscrit (voir partie IV. 4.3.).

3. Mémoire prospective et vieillissement

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses fonctions cognitives sont altérées au cours du vieillissement. De façon plus précise, l'avancée en âge s'accompagne d'un déclin de la mémoire épisodique mais aussi également des fonctions attentionnelles et exécutives, sous-tendues par le lobe frontal (Clarys et al., 2009 ; pour revue, voir Isingrini & Taconnat, 2008), qui sont essentielles au bon fonctionnement de la mémoire prospective. Ainsi, l'atteinte de la mémoire prospective au cours du vieillissement normal est un phénomène attendu (Smith et al., 2000). Toutefois, bien que certains travaux montrent un effet délétère de l'âge sur la mémoire prospective, d'autres semblent suggérer une préservation, voire une amélioration des performances de mémoire prospective au cours du vieillissement. Nous proposons d'aborder dans ce point les raisons d'une telle hétérogénéité.

3.1. Effet de l'âge sur le rappel des intentions

A notre connaissance, peu d'études ont dissocié les composantes *prospective* et *rétrospective* de la mémoire prospective lors d'explorations chez le sujet âgé et ont apporté des résultats contradictoires. Dans une première étude en 2001, Cohen et collaborateurs ont comparé les performances de rappel des composantes *prospective* et *rétrospective* chez des sujets jeunes et âgés, et ont montré un effet de l'âge uniquement sur le rappel de la composante *prospective* (Cohen et al., 2001). Dans une seconde étude, ces mêmes auteurs ont confirmé ce résultat et ont observé un effet de l'âge moindre sur les performances de rappel de la composante *rétrospective* (Cohen et al., 2003). Zimmermann et Meier (2006) ont rapporté que, bien que l'évolution de la mémoire prospective avec l'âge conduise à une altération du rappel de la composante *prospective*, le contenu de l'action à réaliser (i.e., la composante *rétrospective*) est relativement préservé, et ne serait déficitaire que chez les personnes les plus âgées.

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré que la mémoire prospective de type *time-based* (TB) serait particulièrement sensible aux effets de l'âge, en raison des processus contrôlés auto-initiés qui sont davantage mis en jeu lors de ce type de tâche. A l'inverse, la mémoire prospective de type *event-based* (EB), qui repose principalement sur des processus automatiques, serait moins altérée au cours du vieillissement (Einstein et al., 1995 ; Park et al., 1997). Ces données sont en accord avec la théorie du vieillissement de la mémoire proposée par Craik (1986), qui suggère que plus les tâches de mémoire nécessitent l'implication de processus contrôlés et auto-initiés, et moins elles reposent sur des indices environnementaux, plus les effets de l'âge seront importants.

Cependant, ces résultats ne sont pas retrouvés systématiquement. En effet, une étude menée dans le laboratoire a montré un effet délétère de l'âge plus important pour les intentions de type EB que pour les intentions de type TB (Gonneaud et al., 2012). De meilleures capacités à organiser le quotidien chez les sujets âgés pourraient expliquer cette relative préservation de la mémoire prospective de type TB.

3.2. Effet paradoxal de l'âge sur la mémoire prospective

Les recherches sur les effets du vieillissement sur la mémoire prospective se basent classiquement sur la comparaison des performances de participants âgés à celles de participants jeunes. Les données obtenues font état d'une divergence entre les résultats des études réalisées en milieu naturel et ceux obtenus avec des tâches de laboratoire. Le premier résultat est conforme à ce que l'on sait des effets du vieillissement sur la cognition, les personnes âgées étant en général moins performantes dans des tâches de laboratoire que des sujets jeunes (Rendell & Thomson, 1999 ; Henry et al., 2004 ; Uttl, 2008). Ce résultat est cependant contredit par plusieurs travaux qui mettent en évidence, chez des individus âgés, des performances de mémoire prospective équivalentes, voire supérieures, comparés aux sujets jeunes (Rendell & Craik, 2000 ; Bailey et al., 2010 ; Niedźwieńska & Barzykowski, 2012 ; Kvavilashvili et al., 2013).

3.2.1. Épreuves de laboratoire et effet délétère de l'âge

De façon générale, les tâches de mémoire prospective proposées en laboratoire ont permis de mettre en évidence un déclin du rappel prospectif lié à l'âge (Henry et al., 2004 ; Uttl, 2008). Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer la diminution des

performances de mémoire prospective chez l'individu âgé. Cet effet serait par exemple plus important selon le mode de récupération d'une intention, avec un impact plus marqué pour les intentions nécessitant une récupération stratégique plutôt qu'automatique et spontanée (McDaniel & Einstein, 2000 ; Eusop-Roussel & Ergis, 2008).

Comme nous l'avons vu, la mémoire prospective requiert l'implication du versant rétrospectif de la mémoire, qui permet entre autres de rappeler l'action à réaliser. Étant donné l'effet avéré de l'âge sur la mémoire épisodique rétrospective, il apparaît logique d'observer un impact du vieillissement sur les performances de mémoire prospective. Cette hypothèse a fait l'objet de plusieurs travaux, qui ont montré que les performances de sujets âgés aux tâches de mémoire rétrospective, évaluées par des tâches de rappel libre ou de reconnaissance, constituaient un prédicteur des performances de mémoire prospective à des tâches de laboratoire (Huppert et al., 2000 ; Cherry et al., 2001 ; Reese & Cherry, 2002).

Une autre explication de la diminution avec l'âge des performances de mémoire prospective repose sur une réduction des capacités attentionnelles (Kalpouzos et al., 2008 ; Gonneaud et al., 2009). En effet, certaines tâches de mémoire prospective nécessitent des processus auto-initiés par l'individu, notamment lors de la recherche active de l'indice permettant le rappel d'une intention. Ainsi, les performances des sujets âgés pourraient diminuer lorsque la récupération d'une intention demande un degré considérable de ressources attentionnelles.

Enfin, l'effet de l'âge sur la mémoire prospective pourrait également s'expliquer par une diminution de l'efficacité des processus de contrôle exécutif (Kopp & Thöne-Otto, 2003 ; Martin et al., 2003).

Étant donné l'impact du vieillissement sur l'efficience des processus de contrôle exécutif (Collette & Salmon, 2014, pour revue), de nombreux auteurs se sont intéressés à la relation entre les performances de mémoire prospective chez le sujet âgé et l'efficience des processus de contrôle exécutif. Les épreuves de mémoire prospective impliquent généralement le fait d'alterner entre une tâche en cours et une tâche prospective (Smith & Bayen, 2006 ; Schnitzspahn et al., 2013). Elles mettent en jeu par conséquent les capacités de flexibilité mentale. Dans une étude de Schnitzspahn et collaborateurs (2013),

l'effet de l'âge sur la mémoire prospective était expliqué par les différences de performances à des tâches évaluant la flexibilité mentale.

Par ailleurs, un autre aspect crucial dans le rappel et la réalisation d'une intention concerne la planification. Kliegel et collaborateurs ont conduit une étude auprès de 90 sujets jeunes et 90 sujets âgés, avec pour objectif d'examiner l'impact de la planification sur les performances à une tâche de mémoire prospective (Kliegel et al., 2007). Les participants devaient réaliser trois tâches différentes : rechercher des mots dans une liste, résoudre des problèmes d'arithmétique et dénommer des objets à partir de dessins. Ils étaient invités à élaborer puis formuler leur plan pour réaliser cette épreuve. Le plan proposé était alors enregistré. La tâche de mémoire prospective consistait à réaliser l'épreuve en suivant le plan original. Les auteurs ont montré, de manière intéressante, un lien direct la qualité du plan et les performances : plus le plan initial était élaboré, plus l'épreuve était réussie.

3.2.2. Épreuves en milieu naturel et préservation de la mémoire prospective

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer les meilleures performances obtenues par les sujets âgés aux tâches de mémoire prospective conduites en milieu naturel.

A la différence des tâches de laboratoire qui ne durent en général que quelques minutes et dans lesquelles le contrôle expérimental est important, les tâches en milieu naturel peuvent s'étendre sur plusieurs jours, avec un contrôle expérimental plus faible, voire quasiment nul. La mise en place d'aides mnésiques, plus simple dans les tâches naturelles, pourrait expliquer le bénéfice lié à l'âge sur les performances de mémoire prospective (Maylor, 1990 ; Phillips et al., 2008 ; Masumoto et al., 2011). Plusieurs études ont mis en évidence que certaines aides mnésiques étaient plus efficaces que d'autres pour améliorer les performances de mémoire prospective dans des épreuves en milieu naturel. Dans son étude, Maylor (1990) a demandé à des participants d'âge intermédiaire à très âgé (52 à 95 ans) de se souvenir de passer des appels téléphoniques à un expérimentateur durant une période de cinq jours. Afin de se souvenir de passer l'appel, trois catégories d'aides mnésiques étaient proposées : 1) une aide dite associative (e.g., associer l'appel téléphonique à un événement récurrent) ; 2) une aide externe (e.g., programmer une alarme afin de se souvenir de passer l'appel) et 3) une méthode dite interne (e.g., se

reposer sur sa propre mémoire). Les résultats montrent de meilleures performances pour les participants âgés ayant utilisé des aides associatives, puis par ceux ayant utilisé des aides mnésiques externes. Toutefois, cette hypothèse a été jugée insuffisante pour expliquer le paradoxe de l'âge sur la mémoire prospective, grâce à plusieurs auteurs ayant montré que la supériorité des seniors en milieu naturel subsistait lorsque les chercheurs s'assuraient que les participants n'utilisaient pas d'aides externes (Kvavilashivili & Fisher, 2007).

Une autre hypothèse propose que la motivation et l'importance de la tâche pourraient expliquer les bonnes performances des sujets âgés (Rendell & Craik, 2000 ; Phillips et al., 2008). Ainsi, les sujets âgés se montreraient plus motivés à réaliser une tâche proche de leur vie quotidienne par rapport à des tâches de laboratoire, trop éloignées de la vie réelle. Dans une étude de Schnitzspahn et collaborateurs (2011), des participants jeunes et âgés devaient, suite à une épreuve de mémoire prospective en milieu naturel, noter sur un questionnaire d'auto-évaluation leur motivation à réaliser la tâche. Les auteurs ont mis en évidence que le niveau de motivation était plus important chez le groupe de sujets âgés par rapport au groupe de participants jeunes.

Cet effet paradoxal de l'âge laisse supposer que les épreuves réalisées en laboratoire et celles s'apparentant à des situations de la vie quotidienne n'évaluent pas de la même manière la mémoire prospective. Par conséquent, l'effet de l'âge diffère en fonction des situations dans lesquelles sont placés les participants. C'est pourquoi, depuis quelques années, l'utilisation de la réalité virtuelle semble constituer un bon compromis entre les deux types d'évaluation de la mémoire prospective, alliant rigueur expérimentale et validité écologique (Lecouvey et al., 2012).

4. Apports de la réalité virtuelle à la compréhension des effets de l'âge sur la mémoire prospective

Dans le but de concilier la validité écologique des épreuves en milieu naturel et la rigueur expérimentale des tâches de laboratoire, de nouveaux protocoles ont vu le jour et intègrent de nouveaux dispositifs toujours plus sophistiqués. Un des exemples les plus prometteurs est la réalité virtuelle, qui sera abordée ici, ainsi que ses applications pour l'évaluation de la mémoire prospective.

4.1. Réalité virtuelle, immersion et sentiment de présence

La réalité virtuelle (RV), proposée en 1986 par Jaron Lanier, spécialiste de l'élaboration de périphériques d'immersion (i.e., casques de réalité virtuelle, cube immersif, …), désigne un ensemble de technologies informatiques permettant de générer des environnements artificiels en trois dimensions, réels ou imaginaires, au sein duquel un individu peut recevoir stimulations multimodales (visuelles, auditives, olfactives, tactiles et/ou kinesthésiques). Le concept de RV repose sur deux éléments : tout d'abord, elle doit être « immersive » (Fuchs et al., 2006) et entourer l'utilisateur soit directement (par le biais d'un écran ou de lunettes), soit indirectement (l'utilisateur est représenté à l'intérieur du monde virtuel par un avatar). Ensuite, le sujet ou son avatar doivent pouvoir se déplacer dans cet environnement virtuel, voire interagir avec lui (le modifier, entrer en contact avec d'autres avatars). Ainsi, l'interaction entre l'humain et l'ordinateur est primordiale : le sujet n'est plus simplement un observateur extérieur d'images qui défilent sur un ordinateur mais un participant actif dans un monde virtuel.

Cette immersion sensorimotrice s'accompagne également d'une immersion cognitive : le sujet se sent intégré à la simulation et développe un sentiment de présence (Bouvier, 2009), dont l'intensité repose sur le réalisme visuel de l'environnement virtuel et la qualité du dispositif, tels que le matériel utilisé pour la diffusion (écran, visiocasque, salle immersive) et le mode d'interaction avec l'environnement (clavier et souris, manette et *joystick*, tapis roulant omnidirectionnel, capteurs de mouvements). Ainsi, plus l'immersion sera importante, plus le sujet sera à même d'expérimenter la sensation d'être réellement dans cet espace virtuel et non plus dans l'environnement physique (Bohil et al., 2011).

4.2. Réalité virtuelle et neuropsychologie

Outre ses nombreuses applications, la réalité virtuelle est apparue comme un outil pertinent dans le cadre de l'évaluation et de la réhabilitation cognitive (Fish et al., 2010 ; Neguţ et al., 2016, pour revues). L'évaluation de la cognition et des comportements repose classiquement sur des tests utilisant un matériel simple et un contexte épuré, permettant ainsi une analyse ciblée sur des composantes cognitives isolées. Toutefois, les outils traditionnels « papier-crayon » semblent moins efficaces pour appréhender les conséquences des déficits sur la réalisation d'activités complexes du quotidien, en

particulier parce qu'ils n'intègrent pas l'ensemble des stimulations rencontrées en environnement réel. Les techniques de RV présentent, pour leur part, l'avantage de pouvoir construire des scénarios et des environnements du quotidien réalistes et contrôlés, permettant ainsi de confronter virtuellement le sujet à des situations très proches de la vie courante.

Sur le plan méthodologique, la RV permet donc de concilier à la fois la rigueur expérimentale des épreuves réalisées en laboratoire et une validité écologique satisfaisante liée aux évaluations de terrain. De plus, l'informatisation de l'analyse des performances et l'enregistrement de différents indicateurs et scores (nombre de bonnes ou de mauvaises réponses, temps de latence, …) permet non seulement d'analyser plus finement les résultats mais également de réduire le risque d'erreurs.

Grâce à la conception et à la modélisation d'activités de la vie quotidienne, plusieurs auteurs ont pu évaluer différents aspects du fonctionnement cognitif, comme les capacités attentionnelles et inhibitrices (Nolin et al., 2016), les fonctions exécutives (Jansari et al., 2014) ou encore la mémoire épisodique chez des individus âgés sains ou déments (Plancher et al., 2010 ; 2012). Klinger et al (2006) ont ainsi étudié les capacités de planification chez des sujets contrôles et des patients parkinsoniens dans un supermarché virtuel. Les participants avaient pour consigne de faire des courses selon une liste imposée, payer et sortir du magasin. L'enregistrement et l'analyse des déplacements des sujets dans l'environnement, des actions réalisées et du temps écoulé ont permis aux auteurs de mettre en évidence des déficits de stratégies de planification chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Par ailleurs, la mémoire a également bénéficié du développement d'épreuves en réalité virtuelle. Dans une étude de Plancher et collaborateurs (2012) par exemple, grâce à une simulation dans une ville virtuelle, les auteurs ont cherché à évaluer les performances de mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. Les participants étaient avaient pour consigner d'explorer une ville virtuelle au volant d'une voiture : un premier sujet était conducteur (condition exploration active) tandis que le second était simplement passager (condition exploration passive). Plusieurs événements marquants avaient lieu durant le parcours (accident d'un autre véhicule, chute d'un pot de fleur, …) et constituaient les éléments à rappeler après la phase d'exploration. Les auteurs ont, premièrement, montré que les performances des patients étaient en moyenne inférieures aux sujets témoins. Deuxièmement, et de manière

intéressante, les patients ayant conduit la voiture (condition active) obtenaient de meilleures performances par rapport aux sujets passagers (condition passive), résultat qui semble pouvoir s'expliquer par un niveau d'implication dans la tâche plus élevé.

4.3. Réalité virtuelle et mémoire prospective

Appliquée à la mémoire prospective, la réalité virtuelle a permis de mettre en évidence les substrats cérébraux des différentes étapes de fonctionnement de la mémoire prospective, de la formation d'une intention à sa récupération. Ainsi, Kalpouzos et collaborateurs (2010) ont, grâce à une épreuve en réalité virtuelle couplée à de l'IRMf, précisé l'allocation dynamique des processus cognitifs lors du fonctionnement d'une tâche *event-based* de mémoire prospective (modèle PROspective MEmory DYnamic, PROMEDY ; figure 12). Plusieurs études ont par la suite cherché à tester la validité d'une telle méthodologie (Trawley et al., 2011 ; Gonneaud et al., 2012). Dans une étude conduite au sein de notre laboratoire par Gonneaud et collaborateurs (2012), un groupe de sujets jeunes était immergé dans une ville virtuelle, et devait se déplacer en voiture grâce à un volant et deux pédales. En parallèle de leur visite, ils devaient rappeler une série de neuf intentions EB et TB. Ces travaux ont permis de démontrer la pertinence de la réalité virtuelle pour l'étude du fonctionnement de la mémoire prospective.

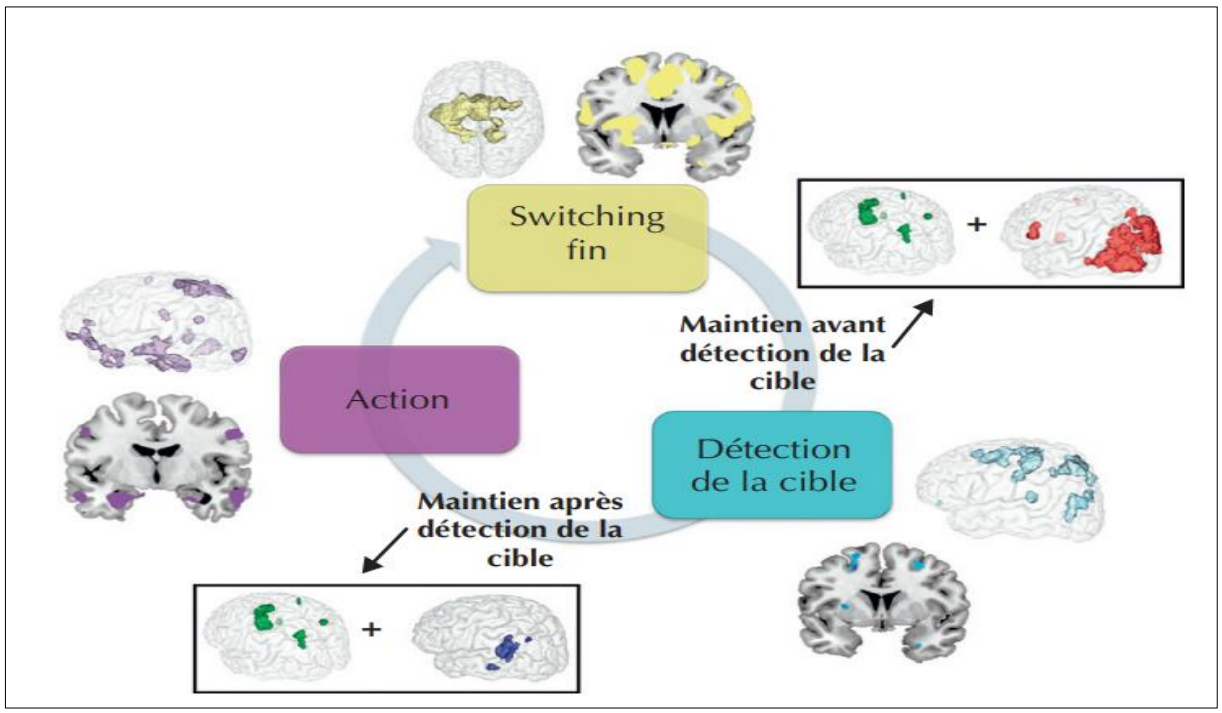

Figure 12 : *Étapes de fonctionnement de la mémoire prospective et substrats cérébraux associés présentés sous la forme d'une boucle itérative en cinq phases. Tiré de Lecouvey et al., 2012. Adapté de Kalpouzos et al., 2010.*

Dans le vieillissement normal, les études rapportent une réduction des performances chez les sujets âgés lors d'épreuves en laboratoire et une préservation, voire de meilleures performances lors d'épreuves réalisées en milieu naturel (Kvavilashvili et al., 2012). Ces résultats ont conduit certains auteurs à élaborer des protocoles plus complexes dans le but de mieux appréhender ce paradoxe de l'âge sur la mémoire prospective. Ainsi, dans une étude de McDermott et Knight (2004), les auteurs ont étudié l'effet de l'âge sur les performances de mémoire prospective en comparant une population de sujets âgés à une population de jeunes adultes et de sujets d'âge intermédiaire. Le protocole expérimental incluait une tâche de *Prospective Remembering Video Procedure*, qui consiste en la projection d'une vidéo d'un individu marchant dans la rue. Alors que la vidéo défilait, les sujets avaient pour consigne de rappeler une vingtaine d'intentions apprises antérieurement au bon moment, selon un indice prospectif donné (e.g., acheter un hamburger au McDonald's ou acheter un détecteur de fumée au magasin). Les résultats révèlent que les participants âgés obtenaient de moins bonnes performances que les sujets plus jeunes pour rappeler le contenu de l'intention liée à l'indice prospectif (i.e., l'action à réaliser, la composante *rétrospective*) alors même qu'ils repéraient dans l'environnement l'indice prospectif et qu'ils se souvenaient avoir quelque chose à faire à ce moment-là aussi efficacement que les sujets plus jeunes (rappel de la composante *prospective*). Dans une autre étude, Farrimond et collaborateurs ont proposé à plusieurs sujets jeunes et âgé un environnement virtuel représentant une rue commerçante (« *The Virtual Street* »), élaborée à partir de photos et de séquences vidéo (Farrimond et al., 2006). L'environnement virtuel était présenté sur un ordinateur, et les participants devaient se déplacer au sein de cette rue et rappeler en parallèle différentes tâches (e.g., acheter certains objets, signaler la présence de chiens errants). Les résultats de cette étude ont montré que les participants âgés obtenaient de moins bonnes performances de mémoire prospective que les sujets jeunes, avec notamment un rappel moins efficient de la composante rétrospective.

De manière générale, les résultats de ces études en réalité virtuelle font pencher la balance en faveur d'un déclin de la mémoire prospective au cours du vieillissement, ce qui concorde avec les observations obtenues dans des épreuves de laboratoire. Toutefois, ils s'opposent aux résultats relevés en milieu naturel, ce qui pourrait sembler paradoxal pour une technologie dont le but est de simuler des situations réalistes. Néanmoins, bien que

les études présentées ici aient utilisé des environnements virtuels réalistes et permettant de reproduire des situations du quotidien, il est important de souligner que les interactions avec les environnements étaient relativement limitées (tâche sur ordinateur, vidéo sans réelle interaction, déplacements simples avec souris et clavier), ce qui ne satisferaient pas entièrement le critère d'immersion qui définit une tâche en réalité virtuelle et que nous avons développé précédemment (Fuchs et al., 2006).

5. Sommeil et mémoire prospective

Bien que les études ayant exploré le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique se soient surtout concentrées sur le versant rétrospectif de la mémoire épisodique, quelques travaux ont évalué la consolidation d'intentions de mémoire prospective. Ainsi, Scullin et McDaniel (2010) ont montré que, comparé à un intervalle de rétention de 20 minutes, un intervalle de 12h de veille entraîne une baisse significative des performances en raison notamment d'interférences entre les intentions apprises et les informations traitées dans la journée. A l'inverse, les performances de mémoire prospective restent stables si l'intervalle de rétention est occupé par une nuit de sommeil.

Grâce à un protocole de privation partielle de sommeil, consistant à priver les sujets de sommeil de début ou de fin de nuit (dominés respectivement par du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal), Diekelmann et collaborateurs (2013a) ont montré que l'effet bénéfique du sommeil sur la mémoire prospective dépendrait du sommeil lent profond. Ces mêmes auteurs ont également montré que le sommeil améliorait la consolidation et le rappel des composantes *prospective* et *rétrospective* des intentions (Diekelmann et al., 2013b).

En utilisant un protocole de privation totale de sommeil et une épreuve de mémoire prospective de type *event-based*, au cours de laquelle les sujets devaient réaliser une tâche de catégorisation (vivant/non-vivant), Grundgeiger et al. (Grundgeiger et al., 2014) ont évalué le rôle du sommeil sur l'implication des processus mis en jeu lors du rappel des intentions de mémoire prospective (automatiques *vs* contrôlés). Ils ont ainsi montré que la privation de sommeil avait un impact sur les processus contrôlés mais aussi sur les processus automatiques et, suggérant un effet global du sommeil sur la consolidation et le rappel d'intentions en mémoire prospective.

Pour les intentions de type *time-based*, Esposito et collaborateurs (2015) ont montré, qu'après une privation totale de sommeil, les sujets jeunes montrent plus de difficultés à rappeler les intentions. Les auteurs font l'hypothèse que la privation totale de sommeil aurait un impact négatif sur les processus permettant l'association entre l'heure cible et l'action à réaliser.

Si le rôle du sommeil dans la consolidation et le rappel d'intentions en mémoire prospective a été mis en évidence chez le sujet jeune (Scullin & McDaniel, 2010 ; Diekelmann et al., 2013a, 2013b ; Grundgeiger et al., 2014 ; Esposito et al., 2015), peu d'études ont exploré cette question auprès de sujets âgés. Néanmoins, au vu des travaux réalisés sur la consolidation en mémoire épisodique chez le sujet âgé, nous pouvons nous attendre à une altération des performances de mémoire prospective dans cette population. Quelques études ont cependant cherché à déterminer si les modifications objectives du sommeil étaient liées aux performances de mémoire prospective du sujet âgé. Dans une étude récente comprenant un monitoring du sommeil au moyen d'actimètres, Fine et collaborateurs (2019) ont étudié la relation entre la fragmentation du sommeil, caractérisée notamment par de longues périodes d'éveil nocturne, et les performances de mémoire prospective au cours d'une tâche de laboratoire informatisée. La tâche de mémoire prospective était imbriquée au sein d'une tâche de catégorisation de mots (tâche en cours). Au cours de chaque essai, deux mots étaient présentés aux participants : le premier écrit en minuscules, le second en lettres capitales. L'objectif était d'indiquer le plus vite possible si le mot écrit en petits caractères appartenait à la même catégorie que le mot écrit en majuscules (par exemple : « eagle BIRD »). La tâche de mémoire prospective, quant à elle, requérait que les participants appuient sur une touche particulière si le mot écrit en minuscules contenait la syllabe « tor » (par exemple : « tornado » ou « motorcycle »). Les auteurs ont ainsi rapporté qu'un sommeil fragmenté, reflété par de longues périodes d'éveil nocturne, serait associé à de mauvaises performances de mémoire prospective (Fine et al., 2019). De plus, ils suggèrent que la fragmentation du sommeil pourrait médier la relation entre âge et performances de mémoire prospective. Dans une étude reposant cette fois-ci sur un enregistrement du sommeil par polysomnographie, Scullin et al. ont montré que la relation entre âge et dégradation des performances de mémoire prospective s'expliquerait par une diminution du temps passé en sommeil paradoxal (Scullin et al., 2019).

Bien que quelques études se soient intéressées à l'effet de l'avancée en âge sur la relation entre sommeil et mémoire prospective, de plus amples investigations sont nécessaires. En effet, la contribution des différents stades de sommeil dans le processus de consolidation en mémoire prospective n'est pas clairement établie : alors que certains auteurs soulignent le rôle majeur du sommeil lent profond chez le sujet jeune, la récente étude de Scullin et collaborateurs (2019) suggère une intervention du sommeil paradoxal chez les personnes âgées. De plus, les tâches utilisées manquent cruellement, pour la plupart d'entre elles, de validité écologique invitant à conduire de nouvelles études avec des paradigmes plus proches des situations de la vie courante.

PARTIE II
RÉSERVE COGNITIVE, STYLE DE VIE ET SOMMEIL AU COURS DU VIEILLISSEMENT

I. Capacités de réserve et vieillissement cognitif

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, le vieillissement s'accompagne d'une dégradation du fonctionnement cognitif. Toutefois, la littérature fait état de mécanismes de compensation des difficultés cognitives associées au vieillissement normal, mais également de l'existence d'une réserve qui préserverait les structures cérébrales des effets délétères liés à l'avancée en âge ou associés à une pathologie neurodégénérative.

Dans ce chapitre, nous ferons dans un premier temps une revue de la littérature sur les concepts de réserve cérébrale et de réserve cognitive qui permettraient de compenser les altérations liées à l'âge. Nous décrirons ensuite les indicateurs permettant de caractériser ces deux formes de réserve.

1. Le concept de réserve

Le vieillissement s'accompagne d'un déclin des fonctions cognitives plus ou moins important, causé entre autres par de nombreux changements cérébraux (Harada et al., 2013 ; Murman, 2015, pour revues). Toutefois, plusieurs travaux rapportent une grande variabilité interindividuelle concernant l'impact du vieillissement ou d'une pathologie soit sur le fonctionnement cognitif, soit sur l'anatomie cérébrale elle-même (Hultsch et al., 2008 ; Tian et al., 2017, pour revues). Alors que certains individus voient leur efficacité cognitive diminuer avec l'avancée en âge, d'autres parviennent à maintenir des performances équivalentes à celles observées chez des sujets plus jeunes. Cette première notion de « *brain maintenance* » met l'emphase sur les éléments et conditions permettant de préserver l'intégrité des structures et réseaux cérébraux à un âge avancé (Nyberg et al., 2012). Selon ces auteurs, un vieillissement réussi serait la conséquence d'un cerveau préservé malgré les effets de l'âge ou d'une pathologie. Cependant, plusieurs études anatomo-cliniques ont rapporté, grâce à des observations *post mortem*, la présence de caractéristiques neuropathologiques d'une maladie d'Alzheimer avancée (présence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques séniles) chez des individus qui, de leur vivant, n'ont manifesté aucun signe de détérioration cognitive (Katzman et al., 1989; Ince,

2001). Ces résultats indiquent que la présence d'une pathologie de type démence n'entraînerait pas systématiquement une altération du fonctionnement cognitif global. C'est dans ce contexte qu'a été développée la notion de « réserve » (Stern, 2002, 2009, pour revues).

Le concept de réserve a donc initialement été proposé pour rendre compte de l'absence de lien entre la sévérité d'une pathologie neurodégénérative et ses manifestations cliniques. Appliquée au vieillissement normal, la réserve refléterait la capacité du cerveau à faire face plus efficacement aux effets délétères de l'âge et favoriserait la mise en place de mécanismes compensatoires (Stern, 2009, pour revue). En d'autres termes, alors qu'un individu ayant une haute réserve parviendra à conserver un niveau élevé d'efficacité cognitive jusqu'à un âge avancé, une personne ayant une réserve plus faible verra ses capacités s'altérer avec l'avancée en âge, avec une survenue de troubles cognitifs potentiellement plus précoce (Figure 11).

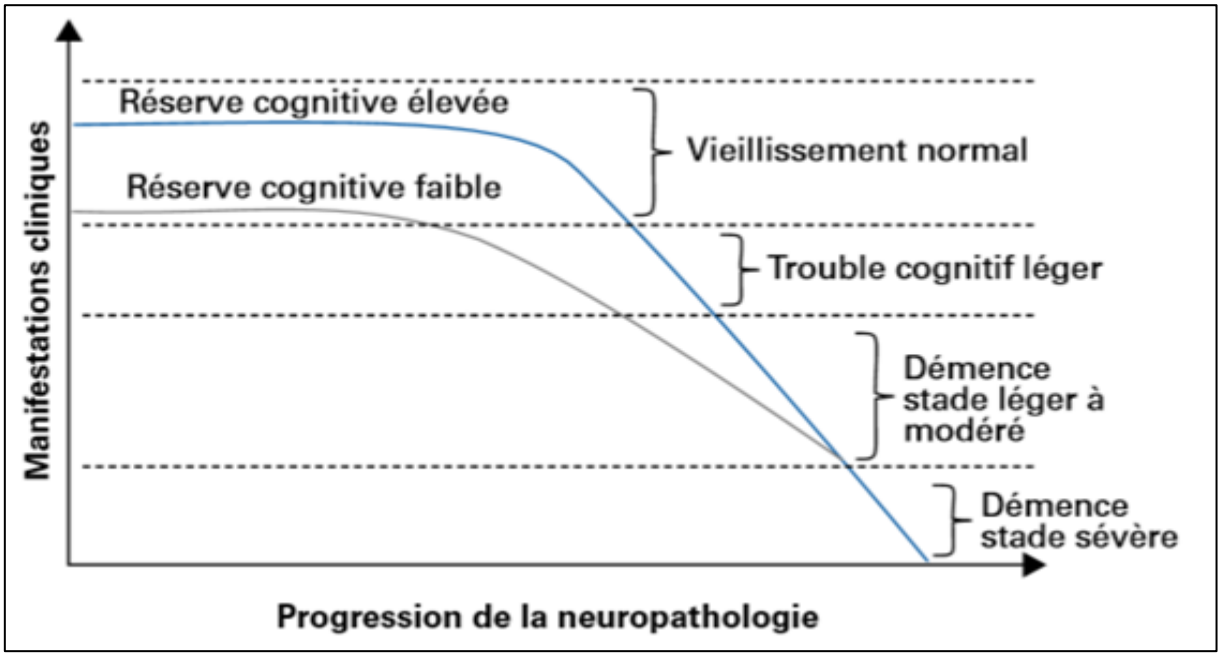

Figure 13 : *Illustration du rôle médiateur de la réserve cognitive sur la relation entre la progression de la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et ses manifestations cliniques. Adapté de de Stern., 2009, tiré de Villeneuve & Belleville, 2010.*

La réserve est généralement décomposée en deux formes distinctes : la réserve cérébrale, qui est le reflet de caractéristiques morphologiques (volume cérébral, nombre de neurones et de synapses ; également appelée « modèle passif »), et la réserve cognitive, qui renvoie à une utilisation plus flexible des réseaux cérébraux et/ou des stratégies

cognitives (« modèle actif » ; Stern, 2009, 2012 ; Villeneuve & Belleville, 2010, pour revues).

1.1. Réserve cérébrale (modèle passif)

Selon l'hypothèse passive, le modèle de la réserve renvoie une vision quantitative et dépendrait de caractéristiques purement anatomiques, telles que le volume cérébral total, le nombre de neurones ou la densité de synapses. De cette manière, un individu disposant d'un nombre de neurones et de synapses élevé pourra, grâce à une plus grande réserve cérébrale, faire face plus efficacement au vieillissement cognitif mais aussi résister à des lésions cérébrales plus importantes avant que ne se manifestent les premiers signes cliniques.

Comme cela a déjà été mentionné, plusieurs études ont rapporté des cas de patients présentant à l'autopsie un stade avancé de lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer contrastant avec une absence de troubles cognitifs avant le décès (Tomlinson et al. 1968 ; Katzman et al., 1989 ; Ince, 2001 ; Snowdon, 2003 ; Bennett et al., 2006 ; Hyman et al., 2012). A partir de l'examen *post mortem* de cerveaux, Katzman et collaborateurs ont révélé que les individus ayant développé une démence de leur vivant présentaient un cerveau plus petit par rapport aux sujets décédés avant l'apparition des signes cliniques (Katzman et al., 1989). En 2009, Ertens-Lyon et al. confirmèrent ces observations et montrèrent par ailleurs que les sujets cognitivement préservés au moment de leur décès malgré la présence de lésions caractéristiques de maladie d'Alzheimer, présentaient un volume hippocampique plus important (Erten-Lyons et al., 2009). De la même manière, Chételat et collaborateurs ont mesuré chez des sujets âgés sains et des patients à différents stades de la maladie d'Alzheimer la charge amyloïde grâce au marquage de la protéine β-amyloïde (Aβ) en tomographie par émission de positons (Chételat et al., 2010). Les résultats révèlent que les sujets âgés sains ayant une importante accumulation de protéine Aβ présentaient un volume cérébral temporal plus important et de meilleures performances en mémoire épisodique que des sujets ayant un marquage amyloïde faible. Ainsi, les auteurs les auteurs ont suggéré qu'un volume cérébral plus important permettrait de compenser la présence de lésions cérébrale caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

D'autres études ont par la suite étayé l'hypothèse de cette réserve cérébrale en établissant une relation entre d'autres facteurs tels que le niveau d'éducation ou le quotient intellectuel (QI) et le déclin cognitif. Des travaux ont ainsi montré que les sujets ayant un haut niveau d'étude ne présentaient pas moins de lésions de type Alzheimer que les sujets avec un faible niveau d'étude (Snowdon, 2003 ; Roe et al., 2008 ; Brayne et al., 2010). Toutefois, à niveau lésionnel égal, la proportion de sujets présentant des signes de démence était significativement plus faible dans le groupe avec un haut niveau d'étude. Dans une étude anatomo-clinique menée par Brayne et collaborateurs, les auteurs ont mis en évidence un lien entre le poids du cerveau et le niveau d'étude. Ainsi, les individus ayant un haut niveau d'études avaient en moyenne un cerveau plus volumineux que les sujets avec un plus faible niveau d'étude (Brayne et al., 2010). Cette différence de volume pourrait être un élément expliquant cette capacité de résistance face aux lésions cérébrales.

Ces observations ont apporté des arguments en faveur de l'hypothèse passive, proposant ainsi l'idée qu'une réserve importante, reflétée par un cerveau plus volumineux, permettrait de résister plus efficacement aux effets du vieillissement et d'une potentielle pathologie neurodégénérative (en laissant une plus grande quantité de neurones disponibles lorsque certains seraient altérés).

1.2. Réserve cognitive (modèle actif)

A l'inverse du modèle passif de la réserve, l'hypothèse active suggère que la réserve cognitive serait un mécanisme dynamique qui se traduirait par une grande variabilité interindividuelle dans le recrutement des réseaux cérébraux et des processus cognitifs pour réaliser une tâche donnée (Stern et al., 2005 ; pour revues, voir Kalpouzos et al., 2008 ; Stern, 2009). Au sein de la réserve cognitive, Stern distingue deux formes complémentaires : la réserve neuronale et la compensation neuronale, cette dernière étant étroitement liée au concept de plasticité cérébrale.

1.2.1. Réserve neuronale

Le concept de réserve neuronale repose sur les mécanismes neurocognitifs par lesquels une tâche est réalisée. Les individus varieraient quant à leur capacité à activer les processus cognitifs ou les réseaux neuronaux optimaux lors de la réalisation d'une tâche cognitive donnée (Stern et al., 2005 ; Kalpouzos et al., 2008). Ainsi, un individu disposant d'une réserve élevée serait en mesure de faire appel à des réseaux neuronaux ou à des stratégies cognitives plus flexibles et plus efficaces, permettant ainsi un fonctionnement cognitif optimal malgré les modifications neuronales associées à l'âge (Stern, 2006, pour revue).

A partir du niveau d'étude et du QI, plusieurs études en imagerie ont montré une activation variable au sein d'un même réseau impliqué dans la réalisation d'une tâche selon la capacité de réserve des sujets testés (Habeck et al., 2003, 2005 ; Stern, 2003). Différents travaux ont ainsi montré, chez des individus cognitivement sains devant réaliser une tâche de mémoire travail (tâche de n-back), que les sujets avec une plus grande capacité de réserve avaient un niveau d'activation plus faible des réseaux impliqués dans la tâche que les sujets avec une réserve moindre, mais qu'ils étaient également capables de recruter des réseaux alternatifs afin de résoudre cette tâche (Bartrés-Faz et al., 2009; Steffener et al., 2009).

Par ailleurs, certains travaux se sont également intéressés au réseau par défaut, ou « *default mode network* », préférentiellement actif lorsque les individus ne sont pas axés sur l'environnement extérieur. Ce réseau est activé lorsque le cerveau est considéré au repos (Greicius et al., 2009, pour revue), et regroupe différentes régions fonctionnellement connectées, dont plus particulièrement les régions préfrontales dans leur partie médio dorsale et ventrale, le cortex postéro médial (cortex cingulaire postérieur, précuneus, cortex rétrosplénial) et les zones pariétales inférieures. Le degré de désactivation de ce réseau reflète l'effort cognitif pour réaliser une tâche. Ainsi, Bosch et collaborateurs (2010) et Bastin et collaborateurs (2012) ont montré que les sujets âgés avec une capacité de réserve plus importante désactivaient moins ce réseau, suggérant ainsi un recrutement optimal des réseaux cérébraux nécessaires pour réaliser une tâche (besoin en ressources cognitives plus faible).

De façon générale, la réalisation d'une tâche cognitive nécessite le recrutement de réseaux cérébraux spécifiques afin de garantir un fonctionnement optimal. Cependant, ce processus est parfois altéré avec l'avancée en âge, conduisant à une diminution de l'efficacité de l'individu à réaliser correctement la tâche proposée. En conséquence, malgré une activation plus importante de ces réseaux liée à l'augmentation du coût nécessaire pour résoudre une tâche, certains sujets âgés demeurent moins performants que les sujets jeunes. A l'inverse, d'autres sujets vont parvenir à mettre en place des mécanismes de compensation afin de maintenir leurs performances cognitives.

1.2.2. Compensation neuronale et plasticité

Le cerveau a, pendant longtemps, été considéré comme plastique et malléable uniquement durant l'enfance. Toutefois, de récents travaux ont mis en évidence que le phénomène de plasticité cérébrale perdurait tout au long de la vie (Arcos-Burgos et al., 2019).

Le concept de plasticité cérébrale propose que le cerveau subit des modifications au cours de la vie, tant au niveau de son organisation que de son fonctionnement. Ce phénomène s'exprime en réponse à l'influence de facteurs et stimuli environnementaux, et induit une réorganisation fonctionnelle des structures du système nerveux central, mais aussi une modification des réponses comportementales (Cramer et al., 2011, pour revue).

Des études menées chez l'animal et chez l'homme ont apporté des preuves en faveur de l'idée selon laquelle le cerveau âgé serait encore capable de plasticité (Mandolesi et al., 2017). Chez l'animal âgé, plusieurs travaux ont mis en évidence un impact positif d'un environnement enrichi (i.e., un environnement proposant différentes stimulations telles que la présence de congénères ou des jeux) sur la neurogénèse, la synaptogénèse et la réorganisation des réseaux neuronaux (Angelucci et al., 2009 ; Gelfo et al., 2009 ; Meng et al., 2015). De plus, des études ont également rapporté un effet neuroprotecteur d'un environnement enrichi, structuré et stimulant contre différentes pathologies neurodégénératives (Nithianantharajah & Hannan, 2006, pour revue). Ainsi, dans une étude de Lazarov et collaborateurs, les auteurs ont montré chez un modèle murin de maladie d'Alzheimer qu'un environnement enrichi permettait de réduire la formation de plaques amyloïdes et d'augmenter la régulation de gènes impliqués dans les processus d'apprentissages et de mémorisation (Lazarov et al., 2005).

Chez l'homme, des observations cliniques ont mis en évidence une réorganisation des structures neuronales chez des individus ayant subi des lésions cérébrales (accident vasculaire cérébral, traumatisme, … ; Wieloch & Nikolich, 2006). Des études d'imagerie ont également révélé des modifications de la structure cérébrale après des stimulations cognitives ou des entraînements mentaux, tels que l'apprentissage d'une nouvelle langue (Mårtensson et al., 2012). Dans le même ordre d'idées, une étude a montré que les chauffeurs de taxi londoniens présentaient un volume hippocampique plus important que des sujets contrôles, ce qui s'expliquerait par un apprentissage intensif des rues de la capitale anglaise (Maguire et al., 2000). De plus, un travail réalisé sur l'apprentissage de la musique a mis en évidence que les musiciens professionnels présentaient un volume de substance grise plus important dans les régions auditives et visuo-spatiales par rapport à des musiciens amateurs (Gaser & Schlaug, 2003).

Plusieurs auteurs ont également apporté des arguments en faveur d'une préservation des mécanismes de plasticité cérébrale et cognitive au cours du vieillissement. Ainsi, différents travaux ont montré que l'entraînement de la mémoire de travail chez des individus âgés pouvait améliorer les performances de celle-ci, et que les effets bénéfiques liés aux entraînements seraient transférés à d'autres fonctions cognitives telles que les fonctions exécutives, l'attention ou la vitesse de traitement (Borella et al., 2017, pour revue). D'autres études indiquent qu'il y aurait au cours du vieillissement une réorganisation des stratégies comportementales utilisées pour résoudre une tâche cognitive. Ainsi, malgré l'existence de certains troubles cognitifs, les sujets âgés parviendraient à maintenir de bonnes performances grâce à l'utilisation de stratégies alternatives. Dans une étude de Troyer et collaborateurs (1997), les auteurs ont par exemple exploré les stratégies permettant la résolution de tâches de fluence phonémique, à savoir la recherche en mémoire sémantique de mots appartenant à une sous-catégorie (i.e., clustering) d'une part, et la capacité à passer d'une sous-catégorie à une autre (i.e., switching). Les résultats montrent que, même si les sujets âgés présentent des difficultés à changer de catégorie pour résoudre la tâche, ils sont néanmoins capables grâce à un vocabulaire plus large de produire davantage de mots que les sujets jeunes, leur permettant ainsi de compenser un déficit de flexibilité. Ces résultats ont par la suite été reproduits par plusieurs auteurs, dont Pereira et collaborateurs (2018) qui ont récemment mis en évidence un effet bénéfique du niveau d'étude sur les capacités de

production de mots appartenant à une même sous-catégorie. Les stratégies compensatoires permettraient également de préserver l'indépendance des seniors malgré un déclin cognitif. En effet, dans une étude récente de Tomaszewski Farias et al. (2018), les auteurs ont mis en évidence que les sujets âgés cognitivement sains et des patients à un stade pré démentiel de la maladie d'Alzheimer parvenaient à maintenir un haut degré d'indépendance au quotidien grâce des stratégies compensatoires. Ce phénomène serait la conséquence d'une adaptation cognitive associée à la plasticité cérébrale en réponse aux effets délétères de l'âge (Greenwood & Parasuraman, 2010, pour revue). Enfin, des études en imagerie fonctionnelle ont montré que les sujets âgés présenteraient d'une part une sous-activation de certaines aires cérébrales recrutées par des sujets jeunes et, d'autre part, des activations supplémentaires dans des régions généralement non impliquées dans la tâche (Park & Reuter-Lorenz, 2009, pour revue). Dans une étude menée dans le laboratoire, Gonneaud et collaborateurs (2017) ont étudié, chez un groupe de sujets jeunes et âgés, les régions cérébrales impliquées dans la réalisation d'une tâche de mémoire prospective. Les résultats révèlent, qu'en plus d'obtenir des performances en mémoire prospectives inférieures aux sujets jeunes, les participants âgés activaient moins les aires cérébrales traditionnellement associées à ce type de tâche et recrutaient d'autres régions non liées à la mémoire prospective afin de résoudre la tâche.

L'ensemble de ces travaux souligne la préservation d'une forme de compensation neuronale au cours de la vie, qui reflète la capacité d'un individu à recruter des réseaux alternatifs et à modifier les stratégies cognitives typiquement mises en place pour accomplir une tâche donnée (Stern, 2006, 2009 ; Stern et al., 2005). D'après Zarahn et collaborateurs, la réorganisation compensatoire refléterait le recrutement de réseaux normalement non impliqués dans la réalisation d'une tâche et permettraient d'obtenir de meilleures performances ou de maintenir le niveau de performance. Ce concept est notamment soutenu par deux modèles de compensation, le modèle HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer Adults ; Cabeza et al., 2002) et le modèle PASA (Posterior-Anterior Shift in Aging ; (Grady et al., 1994 ; Davis et al., 2008)). Selon le premier (HAROLD), il existe au cours du vieillissement une réduction de l'asymétrie hémisphérique dans le cortex préfrontal pendant la réalisation d'une tâche cognitive (notamment au cours de tâches de mémoire) afin de compenser des difficultés cognitives.

Les sujets âgés auraient ainsi tendance à recruter les deux hémisphères lors de la réalisation d'une tâche alors que les activations chez des sujets plus jeunes sont plus latéralisées. Selon le second modèle (PASA), le vieillissement serait caractérisé par une augmentation de l'activation dans le cortex préfrontal et une baisse de l'activation dans le cortex occipital lors de la réalisation de différentes tâches cognitives. Le recrutement plus important du cortex préfrontal serait un indicateur de compensation cognitive. Cependant, le recrutement de réseaux alternatifs n'est pas toujours associé à une amélioration de performances. Au cours d'une tâche de mémoire de travail, Zarahn et collaborateurs ont montré qu'il existait, chez le sujet âgé, deux patterns d'activation distincts : le premier commun à celui observé chez les sujets jeunes, le second recruté par certains participants âgés (Zarahn et al., 2007). Les sujets âgés recrutant le second pattern en complément du premier obtenaient des performances inférieures aux sujets âgés ne recourant qu'au premier. Ces résultats suggèrent donc que le recrutement du second réseau ne permettrait ni de compenser l'atteinte du premier, ni d'obtenir de meilleures performances. Ces hyperactivations, associées à de moins bonnes performances, seraient le reflet d'une compensation inefficace ou d'un phénomène de dédifférenciation, terme employé pour qualifier une activité cérébrale plus diffuse et aspécifique (i.e., déficit dans la spécificité et la sélectivité des processus neuronaux recrutés), conduisant à l'utilisation de processus inadaptés et donc inefficaces pour la résolution d'une tâche(Stern, 2009 ; Barulli & Stern, 2013, pour revues). Les sujets avec une haute réserve seraient en mesure de faire face plus efficacement à une atteinte des régions typiquement impliquées pour réaliser une tâche cognitive et maintiendraient un fonctionnement cognitif optimal (Steffener et al., 2009). De plus, qu'ils engagent ou non le second réseau, ces sujets parviendraient à conserver de meilleures performances que les sujets avec une faible réserve.

Ainsi, ces deux mécanismes agissent de manière complémentaire : alors que la réserve neuronale reflète une utilisation optimale des réseaux cérébraux normalement recrutés pour accomplir une tâche cognitive, la compensation neuronale intervient dans le cas où ces réseaux cérébraux sont altérés ou lorsque la réalisation de la tâche nécessite le recrutement de structures cérébrales alternatives. Bien que considérés de manière indépendante, plusieurs auteurs proposent un modèle incluant à la fois les modèles passif (réserve cérébrale) et actif (réserve cognitive) de la réserve, mais également le concept

de maintien cérébral proposée par Nyberg et collaborateurs, qui met l'accent sur l'absence relative de changements cérébraux liés à l'âge comme la clé d'un vieillissement cognitif réussi (Stern, 2002, 2009 ; Christensen et al., 2007 ; Kalpouzos et al., 2008 ; Nyberg et al., 2012 ; Barulli & Stern, 2013, pour revues). De cette manière, le modèle global permettrait d'expliquer la variabilité interindividuelle face aux effets délétères du vieillissement et aux altérations causées par une démence.

2. Marqueurs de la réserve

La réserve est un concept théorique qui ne peut être directement mesuré (Jones et al., 2011, pour revue). Toutefois, une revue de la littérature montre que divers indicateurs ont été utilisés dans l'objectif de représenter le niveau de réserve.

Parmi ces mesures, certains auteurs se sont intéressés à caractériser la réserve cérébrale (i.e., vision quantitative de la réserve). Ainsi, plusieurs mesures ont été proposées comme le nombre de neurones, l'arborisation dendritique ou encore la densité synaptique (Stern, 2002), mais ces mesures restent difficilement accessibles en pratique. Des mesures plus globales ont également été proposées, telles que la circonférence de la tête ou le volume cérébral total (Mortimer et al., 2003 ; Snowdon, 2003; Roe et al., 2008 ; Solé-Padullés et al., 2009 ; Brayne et al., 2010). En parallèle, la plupart des travaux se sont focalisés sur le modèle actif de la réserve (i.e., vision qualitative, réserve cognitive) et la capacité d'un individu à compenser les effets délétères du vieillissement au travers de stratégies alternatives. Parmi ces indicateurs, plusieurs études ont montré que le QI, le niveau d'étude et les expériences de la vie, telles que la profession ou le style de vie de manière générale, seraient directement liés au processus de construction de la réserve.

2.1. Quotient intellectuel

Plusieurs études ont montré que les personnes ayant une haute réserve cognitive, reflétée par un quotient intellectuel élevé, seraient en mesure de faire face plus efficacement aux altérations cérébrales causées par une pathologie neurodégénérative (Alexander et al., 1997 ; Pavlik et al., 2006 ; Almkvist & Tallberg, 2009). Afin de mettre en évidence le rôle du QI dans la constitution de la réserve cognitive, une étude longitudinale démarrée dans les années 30 a évalué la relation entre la capacité intellectuelle des individus, testés à l'âge de onze ans, et l'incidence de la démence cinquante ans plus tard (« The Intelligence

of Scottish Children: A National Survey of an Age-Group » ; Whalley et al., 2000 ; Russ et al., 2017). Les auteurs ont montré que les scores de QI étaient significativement plus faibles chez les individus ayant développé une démence par rapport aux sujets qui sont restés cognitivement sains. Dans le cas du vieillissement normal, différents travaux étayent également l'idée que le QI constituerait un facteur protecteur contre les effets de l'âge et refléterait de façon pertinente la réserve cognitive (Corral et al., 2006 ; Tucker & Stern, 2011). Dans une étude longitudinale, Karama et collaborateurs (2014) ont analysé les données d'imagerie structurelle de 588 sujets dont le QI a été testé une première fois 60 ans plus tôt (à l'âge de onze ans) puis une seconde fois à 70 ans. Bien que l'intelligence mesurée à un âge avancé soit associée à une préservation des structures cérébrales, les auteurs ont montré de façon intéressante que l'intelligence évaluée dans l'enfance était un meilleur prédicteur de l'intégrité cérébrale. De la même manière, Chapko et al. (2016) ont rapporté que l'intelligence mesurée dans l'enfance expliquerait également les atteintes structurelles et la dégradation des performances cognitives à un âge avancé.

2.2. Le niveau d'étude

Parmi les indicateurs de la réserve cognitive, le niveau d'étude est le plus couramment utilisé (Valenzuela & Sachdev, 2006 ; Kalpouzos et al., 2008 ; Meng & D'Arcy, 2012, pour revues). Ainsi, un grand nombre d'études a montré que les personnes ayant un faible niveau d'études avaient un risque plus important de développer une démence (Caamaño-Isorna et al., 2006 ; McDowell et al., 2007 ; Sharp & Gatz, 2011 ; Meng & D'Arcy, 2012). Dans le cas du vieillissement normal, plusieurs travaux ont montré que des individus ayant un haut niveau d'étude parvenaient à mieux maintenir de bonnes performances cognitives avec l'âge que ceux ayant un faible niveau d'étude, et ce pour différentes tâches cognitives, telles que des tâches de mémoire épisodique, de mémoire de travail et de fonctions exécutives (Scarmeas et al., 2003 ; Hashimoto et al., 2006 ; Angel et al., 2010 ; Archer et al., 2018 ; Pliatsikas et al., 2019). Dans une méta-analyse, Anstey et Christensen (2000) ont montré que le niveau d'étude constituait un prédicteur fiable du déclin cognitif associé à l'âge. Cependant, dans une étude récente, Berggren et collaborateurs ont rapporté qu'un haut niveau d'étude était associé à de bonnes performances cognitives à un âge avancé, mais que le niveau d'étude n'était nullement prédicteur du déclin cognitif au fil du temps (Berggren et al., 2018).

2.3. L'activité professionnelle

En lien avec le niveau d'étude, plusieurs auteurs ont proposé d'utiliser la complexité de l'emploi occupé par un individu au cours de sa carrière professionnelle comme marqueur de la réserve cognitive (Garibotto et al., 2008 ; Lo & Jagust, 2013 ; Boots et al., 2015). Il a en effet été montré que la complexité d'un emploi, évaluée selon différentes caractéristiques telles que le besoin de concentration, la réalisation de tâches cognitives précises (mémoire, attention) ou encore la prise de décision, était associée à de meilleures performances cognitives chez des individus âgés (Finkel et al., 2009 ; Adam et al., 2013 ; Correa Ribeiro et al., 2013 ; Fisher et al., 2014 ; Kajitani et al., 2017). Dans une étude menée en 2007, Andel et collaborateurs ont évalué le fonctionnement cognitif global de 386 sujets âgés ainsi que la complexité de leur emploi (Andel et al., 2007). Les auteurs ont montré que les individus les plus sollicités et stimulés au cours de leur vie professionnelle présentaient un score aux échelles d'évaluation cognitive significativement plus élevé que les autres, reflétant un meilleur fonctionnement cognitif. Dans une étude plus récente, Smart et collaborateurs ont également rapporté une association positive entre le degré de complexité professionnelle et les performances cognitives (Smart et al., 2014).

2.4. Le style de vie

Un autre indicateur permettant de refléter la réserve cognitive est le style de vie, notamment l'engagement dans des activités sociales, intellectuelles ou physiques tout au long de la vie (Scarmeas & Stern, 2003 ; Valenzuela & Sachdev, 2006 ; Arenaza-Urquijo et al., 2015, pour revues). Les résultats d'une étude longitudinale menée sur 6 ans ont ainsi mis en évidence les effets bénéfiques associés aux activités du quotidien, telles que du jardinage, du bricolage ou des activités d'ordre social (rendre visite à sa famille, voir des amis) sur le bien-être et le fonctionnement cognitif global au cours du vieillissement (Menec, 2003). De nombreux travaux ont, par la suite, rapporté qu'un style de vie riche et stimulant présentait un effet protecteur contre le déclin cognitif lié à l'âge, et pouvait également prévenir le développement d'une démence (Stern, 2012 ; Arenaza-Urquijo et al., 2015, pour revues). Compte tenu du travail présenté dans cette thèse, une revue de la littérature des effets du style de vie sur la cognition au cours du vieillissement sera réalisée dans le prochain chapitre.

En résumé, bien qu'il soit admis que le vieillissement normal entraîne des altérations du fonctionnement cognitif, l'ensemble des travaux présentés précédemment met en évidence l'existence de capacités de réserve et de plasticité cérébrale, influencées par des facteurs et stimuli divers (niveau d'étude, complexité professionnelle, activités de loisirs, …). Ainsi, la construction de la réserve cognitive au fil de la vie permettra à un âge avancé de compenser, au moins un certain temps, les effets délétères du vieillissement, grâce à l'élaboration de stratégies cognitives alternatives ou au recrutement optimal de structures cérébrales pour la réalisation d'une tâche donnée.

II. Style de vie et vieillissement cognitif

Outre la qualité de sommeil que nous avons abordée précédemment dans ce manuscrit, d'autres facteurs présentent un impact bénéfique sur le fonctionnement cognitif, et la santé de manière générale, au cours du vieillissement. Il est en effet admis que les expériences de la vie et le style de vie joueraient un rôle majeur contre les effets délétères de l'âge, et interviendraient également dans la construction de la réserve cognitive. Parmi les composantes du style de vie, la majeure partie des études se sont intéressées aux activités dites de loisirs, généralement classées en trois catégories : la pratique d'une activité physique, la stimulation cognitive au travers d'activités intellectuelles et l'engagement dans des activités sociales (Audiffren et al., 2011 ; Di Marco et al., 2014 ; Arenaza-Urquijo et al., 2015 ; Christie et al., 2017, pour revues).

Dans ce deuxième chapitre, nous proposons de faire un état de l'art des études portant sur les effets de différents domaines constituant le style de vie sur la cognition au cours du vieillissement.

1. Activité physique et cognition

1.1. Effet de l'activité physique sur la cognition

La pratique régulière d'une activité physique est largement reconnue pour son impact bénéfique sur l'organisme, jouant même un rôle protecteur contre les altérations associées à l'avancée en âge, tant d'un point de vue cognitif que sur l'état de santé général (Bherer et al., 2013 ; Blondell et al., 2014 ; Gopinath et al., 2018, pour revues). En effet, plusieurs travaux ont rapporté que l'activité physique permettrait de réduire le risque de développer certaines pathologies, dont des maladies cardiovasculaires et certains cancers (Clague & Bernstein, 2012 ; Nystoriak & Bhatnagar, 2018, pour revues). Par ailleurs, d'autres travaux soulignent également un effet bénéfique de la pratique d'une activité physique sur la qualité de vie et le bien-être, avec un effet notable sur l'anxiété et la dépression (Netz et al., 2005 ; Penedo & Dahn, 2005 ; Ströhle, 2009 ; Strickland & Smith, 2014 ; Prakash et al., 2015). Outre ces effets sur la santé physique et mentale, de nombreuses études attribuent à l'activité physique un rôle protecteur face au déclin cognitif lié à l'âge (Barreto et al., 2016 ; Mandolesi et al., 2017 ; Gheysen et al., 2018).

Dans une méta-analyse publiée en 2014, Hess et collaborateurs ont analysé les résultats de plusieurs études ayant testé les effets de diverses activités physiques (marche, étirements, exercices de type aérobie ou encore Tai Chi), pratiquées selon différentes fréquences et sur des périodes allant de six semaines à un an, sur les performances cognitives de seniors présentant un déclin cognitif plus ou moins important (Hess et al., 2014). Ils ont rapporté que la pratique régulière d'une activité physique permettait d'améliorer le fonctionnement cognitif global, mais aussi différents domaines cognitifs à savoir les fonctions exécutives et les capacités attentionnelles. Chez des patients présentant des déficits cognitifs légers, certains travaux rapportent également un effet bénéfique de programmes incluant de l'activité physique sur les fonctions exécutives, mais aussi sur la mémoire verbale (Baker et al., 2010 ; Nagamatsu et al., 2013). Plus récemment, dans une méta-analyse de dix-neuf études incluant un programme d'exercices physiques, Panza et al. (2018) ont rapporté qu'un entraînement physique (comprenant des exercices de type aérobie) sur une durée de quatre mois en moyenne permettait de ralentir le déclin cognitif et de retarder le développement d'une démence.

Par ailleurs, chez des individus âgés cognitivement sains, de nombreux travaux ont montré que l'exercice physique permettrait de ralentir le déclin cognitif lié à l'âge (Yaffe et al., 2009 ; Hötting & Röder, 2013 ; Niemann et al., 2014). Au travers d'études visant à explorer l'effet de programmes d'entraînement physique chez des sujets âgés, plusieurs auteurs ont rapporté que les exercices de type aérobie et les exercices d'endurance, d'intensité modérée ou élevée, amélioraient les performances dans différents domaines cognitifs, tels que les fonctions exécutives, le raisonnement, la vitesse de traitement ou encore la mémoire de travail (Erickson & Kramer, 2009 ; Smith et al., 2010 ; Liu-Ambrose et al., 2012)

De plus, il est admis que les troubles de l'humeur présenteraient un impact négatif sur la cognition au cours du vieillissement normal et exacerberait le déclin cognitif associé à une démence (Knight & Durbin, 2015 ; Yates et al., 2017, pour revues). Ainsi, dans cette optique, différents auteurs ont montré qu'une augmentation de l'activité physique engendrerait une amélioration de l'humeur et une réduction des symptômes anxieux et dépressifs (Bridle et al., 2012, pour revue). De façon plus précise, deux études récentes ont suggéré que la pratique d'une activité physique régulière permettrait, par le biais d'une amélioration de l'humeur, de réduire le risque de déclin cognitif chez des individus

cognitivement sains, et de ralentir la progression de la démence chez les sujets présentant des troubles cognitifs (Yuenyongchaiwat et al., 2018 ; Hu et al., 2019).

D'un point de vue anatomique, de nombreux travaux soulignent les effets bénéfiques de l'activité physique sur l'intégrité cérébrale, que ce soit chez des individus jeunes ou chez des sujets âgés (Macpherson et al., 2017 ; Haeger et al., 2019, pour revues). Plusieurs études en imagerie ont ainsi montré une association positive entre l'activité physique et le volume cérébral total (Colcombe et al., 2006), mais aussi le volume de l'hippocampe, une structure clé précocement affectée dans la maladie d'Alzheimer (Fjell & Walhovd, 2010 ; Erickson et al., 2011 ; Nagamatsu et al., 2012 ; pour revue, voir Firth et al., 2018). Dans leur article, Erickson et collaborateurs ont ainsi mis en évidence qu'un programme d'un an d'exercices de type aérobie avait pour conséquence une augmentation du volume hippocampique chez les participants, améliorant par la même occasion leurs performances en mémoire spatiale (Erickson et al., 2011). D'autres études ont, par la suite, répliqué ces résultats (Niemann et al., 2014 ; Brinke et al., 2015 ; Morris et al., 2017).

Cependant, cet effet bénéfique de l'activité physique sur la cognition au cours du vieillissement normal et pathologique n'est pas systématiquement retrouvé (Angevaren et al., 2008 ; Lamb et al., 2018 ; pour revue, voir Öhman et al., 2014). En 2014, Öhman et collaborateurs ont soulevé le fait que, parmi les études incluses dans leur revue, la majorité ne montrait aucun lien entre l'exercice physique et les fonctions cognitives chez des patients souffrant de démence (Öhman et al., 2014). De plus, une étude récente de Lamb et al. (2018) rapporte, dans une importante cohorte de patients souffrant de démence légère à modérée, qu'un programme d'entraînement physique de quatre mois n'est pas associé à un retard de l'apparition des symptômes cognitifs. Les raisons proposées pour expliquer ces divergences sont multiples et concernent différents aspects méthodologiques, tels que la taille des échantillons, le type d'exercice, la fréquence ou encore la durée des séances, mais aussi la durée des interventions (Daskalopoulou et al., 2017 ; Gomes-Osman et al., 2018, pour revues).

Malgré des résultats parfois contradictoires, l'activité physique semble être un facteur important à prendre en compte dans une perspective de vieillissement réussi, tant du point de vue de la santé de manière générale que sur le plan cognitif.

1.2. Interrelation entre sommeil et activité physique

Il est depuis longtemps admis que le sommeil et l'activité physique s'influencent mutuellement (Youngstedt & Kline, 2006 ; Chennaoui et al., 2015, pour revues). En effet, un sommeil de mauvaise qualité rend moins performant, phénomène lié à l'augmentation de la sensation de fatigue et des effets négatifs induits par l'exercice comme les courbatures. A l'inverse, pratiquer une activité physique favorise un sommeil de meilleure qualité, du fait de la dépense énergétique, de la stimulation hormonale et d'une meilleure régulation du rythme veille-sommeil.

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l'âge entraîne des modifications progressives du rythme circadien qui se traduisent par une dégradation de la vigilance pendant la journée et du sommeil pendant la nuit. Parallèlement à cela, on constate chez les personnes âgées une diminution de la dépense énergétique quotidienne, liée notamment à l'affaiblissement des capacités physiologiques, menant à la sédentarité.

Les travaux menés sur des populations de sujets âgés rapportent que l'exercice physique modéré et régulier permettrait de restaurer l'amplitude et la stabilité des rythmes biologiques, notamment le rythme activité-repos (Van Sommeren et al., 1997 ; Mauvieux et al., 2003 ; Bessot et al., 2017). De plus, la pratique régulière d'une activité physique agirait comme un synchroniseur de l'horloge interne, au même titre que l'exposition à la lumière, avec notamment un effet sur les niveaux de mélatonine (Knight et al., 2005 ; Escames et al., 2012).

Parallèlement à l'impact de l'exercice sur le rythme circadien, de nombreux travaux se sont intéressés à l'effet de l'activité physique sur le sommeil en lui-même (sa qualité, son architecture, … ; Kredlow et al., 2015, pour revue). Plusieurs études ont ainsi montré, chez des individus âgés, que la pratique régulière d'une activité physique entraînerait une réduction de la somnolence diurne (Loprinzi & Cardinal, 2011 ; Brandão et al., 2018) et des troubles du sommeil (Mongtomery & Dennis, 2004 ; Varrasse et al., 2015 ; Karimi et al., 2016), ainsi qu'une amélioration globale de la qualité de sommeil (King et al., 1997, 2008 ; Naylor et al., 2000 ; Buman et al., 2011). L'activité physique peut se décomposer en différentes catégories, et plusieurs auteurs ont cherché à déterminer si son impact sur le sommeil pouvait dépendre de la nature et de l'intensité des exercices pratiqués. Ainsi, la majeure partie des études ont rapporté un effet bénéfique des exercices de type aérobie (i.e., activité nécessitant l'oxygène comme principale source de combustion des sucres

fournissant l'énergie à l'organisme) sur le sommeil, avec notamment une augmentation de la quantité de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal, ainsi qu'une diminution de la latence d'endormissement (Reid et al., 2010 ; Bonardi et al., 2016 ; Dolezal et al., 2017). Dans une étude de King et collaborateurs (2008), les auteurs ont comparé, chez des sujets âgés, deux interventions de 6 mois, comprenant chacune un type d'exercice physique précis (des exercices de type aérobie d'intensité modérée et des exercices d'étirement de faible intensité) sur la qualité objective de sommeil, évaluée par polysomnographie. Les sujets ayant bénéficié du programme incluant des exercices aérobies présentaient une amélioration du sommeil lent profond, caractérisée par une augmentation des ondes lentes. D'autres études ont par la suite reproduit ces résultats : dans deux études de Wang et Youngstedt (2014) et Melancon et al. (2015), menées respectivement chez des femmes et des hommes âgés, les auteurs ont montré que l'activité physique chronique et la pratique d'exercices de type aérobie amélioraient significativement la qualité de sommeil auto-rapportée par les participants mais aussi évaluée par actimétrie. Par ailleurs, Siddarth et collaborateurs ont testé, dans deux groupes distincts, les effets d'un programme incluant soit des exercices aérobies, soit des exercices combinant à la fois le corps et l'esprit (yoga et Taï Chi ; Siddarth et al., 2014). Bien que les résultats aient montré un effet bénéfique des exercices de type aérobie sur la qualité de sommeil des participants, les exercices de yoga et Taï Chi amélioraient significativement plus la qualité de sommeil, avec également un effet sur l'humeur et le bien-être.

Ainsi, les données de la littérature présentées ci-dessus mettent en lumière les bienfaits de l'activité physique sur la qualité de sommeil des seniors, ce qui en fait une intervention non-pharmacologique prometteuse pour lutter contre les troubles du sommeil généralement observés avec l'avancée en âge. De plus, compte tenu des liens avérés entre le sommeil et la cognition abordés dans la partie précédente, il est possible d'envisager que la pratique d'une activité physique, à travers une amélioration de la qualité de sommeil, participerait activement à la préservation des capacités cognitives.

2. Activités cognitives et cognition

Parmi les activités de loisirs, et parallèlement aux activités physiques, les activités cognitives semblent offrir la possibilité de maintenir ou d'améliorer le fonctionnement cognitif, et ce même avec l'avancée en âge (Kramer et al., 2004 ; Wilson et al., 2013 ; Staff et al., 2018). De nombreux auteurs ont en effet rapporté que l'engagement dans des activités intellectuellement stimulantes serait associé à un déclin cognitif moins important mais aussi à un risque moindre de développer une démence (Hall et al., 2009 ; Wilson et al., 2013 ; Wirth et al., 2014). Plusieurs études en neuroimagerie ont suggéré qu'un environnement cognitivement stimulant et l'engagement dans des activités intellectuelles engendreraient des changements au niveau de la structure cérébrale, rapportant notamment une augmentation du volume de substance grise et une préservation de l'intégrité de la substance blanche au cours du temps (Engvig et al., 2010, 2012 ; Schmidt-Wilcke et al., 2010 ; Woollett & Maguire, 2011).

Au sein de cette catégorie d'activités, il est important de souligner la nuance entre « entraînement cognitif » et « stimulations cognitives » (Tardif & Simard, 2011 ; Kelly et al., 2014, pour revues). En effet, alors que le terme « entraînement cognitif » fait référence à des programmes conçus pour améliorer les performances dans un ou plusieurs domaines cognitifs (Eckroth-Bucher & Siberski, 2009 ; Nouchi et al., 2013), la stimulation cognitive reflète l'engagement dans des activités stimulantes sur le plan cognitif et s'appuie sur des activités de la vie quotidienne, comme la lecture, les visites culturelles ou les jeux de société / de réflexion (e.g., échecs ; Kelly et al., 2014).

2.1. Programmes d'entraînement cognitif

La mise en place de programmes d'entraînement cognitif dans des études de type interventionnel a pour objectif de mettre en évidence les effets d'exercices intellectuels sur le fonctionnement cognitif de manière globale ou sur des domaines spécifiques (La Rue, 2010 ; Kueider et al., 2014, pour revues). La théorie sur laquelle reposent ces approches serait que la stimulation cérébrale, au travers d'exercices intellectuels proposés en laboratoire ou par des entreprises souhaitant cibler le bien-vieillir (des jeux commerciaux ou des logiciels, tels que le « Programme d'entraînement cérébral du Dr Kawashima » ou les jeux cérébraux de la société CogniFit ; Nouchi et al., 2013 ; Haimov & Shatil, 2013 ; Simons et al., 2016), induirait un phénomène de neuroplasticité, permettant

ainsi une amélioration des compétences et habiletés cognitives. L'impact de ce type de programmes sur le cerveau serait par la suite mesurable de deux façons : premièrement, à un niveau comportemental, avec une amélioration notable des performances cognitives, et deuxièmement à un niveau morphologique et anatomique, avec des modifications tant au niveau de la structure que de la connectivité (volume de substance grise, activité neuronale, intégrité de la substance blanche et connectivité fonctionnelle).

Bien que les programmes d'entraînement cognitif puissent être appliqués dans n'importe quelle population, plusieurs études se sont intéressées aux potentiels bénéfices chez des individus âgés, notamment sur le déclin cognitif. La plupart de ces travaux ont ainsi montré que l'entraînement cognitif améliorerait les performances cognitives des personnes âgées saines et des patients souffrant de démence (Woods et al., 2012 ; Anguera et al., 2013 ; voir Reijnders et al., 2013 pour revue). De façon plus précise, plusieurs études ont montré que les entraînements visant à améliorer une fonction cognitive précise permettaient aux sujets d'obtenir de meilleures performances dans le domaine ciblé : améliorations des performances en mémoire de travail (Basak et al., 2008 ; Borella et al., 2010), en fonctions exécutives (Karbach & Kray, 2009 ; Anguera et al., 2013) et de la vitesse de traitement (Schmiedek et al., 2010 ; Rebok et al., 2014). Une récente étude de Brinke et collaborateurs s'est intéressée aux effets d'un programme d'entraînement cognitif d'une durée de 8 semaines sur le fonctionnement cognitif chez des sujets âgés de plus de 65 ans (Brinke et al., 2018). Ces sujets étaient répartis en trois groupes : 1) entraînement cognitif informatisé seul ; 2) entraînement cognitif informatisé précédé de 15 minutes de marche ; 3) groupe contrôle bénéficiant d'exercices physiques pour la tonification musculaire et de présentations sur la santé cérébrale et la cognition. Les auteurs ont montré une amélioration du fonctionnement cognitif global des participants ayant bénéficié soit de l'entraînement cognitif seul (groupe 1) soit de la combinaison entraînement cognitif et activité physique légère (groupe 2), soulignant ainsi l'impact positif sur la cognition au cours du vieillissement que peuvent apporter ces programmes. De plus, leurs observations ont mis en évidence que le programme d'entraînement cognitif engendrerait une amélioration de la connectivité fonctionnelle chez les participants. Enfin, ces observations mettent en avant les effets potentiellement synergiques de l'activité cognitive combinée à de l'activité physique pour contrer les effets

délétères liés à l'avancée en âge, et ainsi contribuer à un vieillissement réussi (Desjardins-Crépeau et al., 2016 ; Gheysen et al., 2018).

Cependant, les programmes d'entraînement cognitif, présentés principalement sous format papier ou informatisé, soulèvent une question majeure : est-ce que l'amélioration de certaines habiletés cognitives spécifiques peut être transférée à des situations de la vie courante, conduisant par conséquent à un meilleur fonctionnement cognitif au quotidien ? Plusieurs auteurs se sont ainsi intéressés aux effets induits par ce type d'interventions sur le fonctionnement général. Owen et al. (2010) ont évalué les effets d'une intervention de six semaines, incluant des tâches cognitives conçues pour améliorer la mémoire, l'attention, les compétences visuo-spatiales et les capacités de raisonnement et de planification sur une cohorte de plus de 11000 participants âgés de 18 à 60 ans. Bien que l'évaluation post-intervention ait révélé une amélioration significative des performances pour chacun des processus entraînés, aucun transfert vers d'autres domaines cognitifs n'a pu être mis en évidence. Des résultats similaires ont été rapportés par différentes études, et une récente synthèse de Sala & Gobet (2019) suggère que les programmes d'entraînement cognitif n'amélioreraient pas le fonctionnement en vie quotidienne, et ne permettraient, au mieux, qu'une amélioration des performances cognitives dans des tâches similaires à celles entraînées.

2.2. Stimulations cognitives

Alors que les programmes d'entraînement cognitif visent à améliorer le fonctionnement cognitif des seniors, d'autres auteurs se sont intéressés à l'impact des stimulations liées au style de vie. Contrairement aux interventions et exercices cognitifs, ces approches dites observationnelles permettent une vision plus écologique et globale des expériences de la vie sur le bien-vieillir. Elles permettraient d'évaluer dans quelle mesure la participation à des activités intellectuelles serait susceptible d'engendrer une amélioration des fonctions cognitives (Wilson et al., 2012 ; Staff et al., 2018). Diverses études transversales et longitudinales ont ainsi mis en évidence l'étroite relation entre l'engagement dans des activités considérées comme stimulantes sur le plan intellectuel, telles que la lecture ou les jeux de réflexion et de stratégie (échecs, mots croisés, …) et la cognition au cours du vieillissement normal et pathologique (Rogalski & Quintana, 2013 ; Christie et al., 2017).

De manière générale, ces études confortent l'idée selon laquelle un style de vie cognitif enrichi et stimulant serait non seulement associé à de meilleures performances cognitives à un âge avancé (Ghisletta et al., 2006 ; Wilson et al., 2012 ; Hughes et al., 2015 ; Arfanakis et al., 2016), mais représenterait également un facteur protecteur contre le déclin cognitif et le risque de développer une démence (Wilson et al., 2007, 2013 ; Sattler et al., 2012 ; Krell-Roesch et al., 2017 ; Ko et al., 2018). Les travaux de Wilson et al. (2012) et d'Arfanakis et al. (2016) ont ainsi rapporté, chez des individus âgés cognitivement sains, qu'un haut degré d'activité cognitive à la fin de la vie permettrait un fonctionnement cognitif plus efficace. De plus, dans une étude publiée en 2010, Wilson et collaborateurs ont exploré les liens entre l'engagement dans des activités intellectuelles de la vie courante, telles que lire des journaux ou des magazines, jouer aux dames ou visiter des musées, et les performances cognitives évaluées sur une population de sujets sains et de patients présentant une plainte et des troubles cognitifs objectivés ou une démence de type Alzheimer (Wilson et al., 2010). Les sujets ont été suivis sur trois ans, avec une évaluation des fonctions cognitives tous les ans afin d'observer d'éventuelles variations. Les résultats de cette étude révèlent qu'un engagement important dans des activités intellectuellement stimulantes permettrait de ralentir le déclin cognitif lié à l'âge, réduirait de manière significative le risque de développer une démence chez les individus sains, et atténuerait les effets négatifs de la pathologie sur la cognition chez les patients souffrant de démence et à un stade pré-démentiel. Ainsi, les résultats de ces travaux soulignent l'importance de conserver une vie intellectuelle riche à un âge avancé afin de préserver un fonctionnement cognitif optimal et de prévenir le risque de démence.

En parallèle, de nombreux auteurs se sont intéressés aux potentiels bénéfices sur la cognition à un âge avancé d'une activité cognitive antérieure, notamment au cours de l'enfance et de l'âge adulte (Jonaitis et al., 2013 ; Wilson et al., 2013 ; Vemuri et al., 2014 ; Wirth et al., 2014 ; Fancourt & Steptoe, 2018 ; Ko et al., 2018). Wilson et collaborateurs (2013) ont exploré, chez des personnes âgées cognitivement saines, les liens entre l'activité cognitive qu'ils ont eue tout au long de la vie et leurs performances cognitives à la fin de la vie. Leurs observations révèlent qu'un engagement fréquent dans des activités intellectuellement stimulantes au cours de la vie permettrait de ralentir le déclin cognitif associé à l'âge. De la même manière, Wirth et al. (2014) se sont intéressés à cette question chez des individus porteurs de l'allèle ε 4 de l'apolipoprotéine E (APOE), principal facteur

de risque génétique de la maladie d'Alzheimer, et présentant également une charge amyloïde importante, lésion caractéristique de la pathologie. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que l'engagement dans des activités cognitives tout au long de la vie modérait la relation entre le génotype et la charge amyloïde, suggérant qu'une activité cognitive fréquente au cours de la vie permettrait de prévenir le développement de la maladie d'Alzheimer, et plus particulièrement chez des individus génétiquement à risque. Dans une étude plus récente, Ko et collaborateurs (2018) ont étudié les liens entre activité cognitive actuelle et passée et les marqueurs de la maladie d'Alzheimer, incluant la charge amyloïde et la neurodégénérescence (reflétée par le métabolisme du glucose), chez des individus cognitivement sains et à un stade pré démentiel. Les auteurs ont ainsi rapporté que l'engagement dans des activités cognitives au cours de l'enfance et à un âge avancé serait associé à une charge amyloïde moins importante et à un meilleur métabolisme cérébral à un âge avancé, et serait également associé à une atténuation du déclin cognitif.

Ainsi, ces résultats appuient l'idée qu'un style de vie cognitif enrichi et stimulant constituerait non seulement un facteur de protection contre le vieillissement cognitif, mais permettrait également de diminuer le risque de développer une démence ou d'en ralentir la progression.

3. Relations sociales et cognition

3.1. Concepts autour de l'activité sociale

Au cours des dernières décennies, plusieurs chercheurs se sont intéressés aux effets du style de vie sociale sur la santé, et sont arrivés à la conclusion que les interactions interindividuelles pourraient être bien plus qu'un simple passe-temps agréable. En effet, diverses études ont montré que les relations sociales pouvaient avoir un impact positif sur le fonctionnement cognitif (Kuiper et al., 2016, pour revue), le bien-être et la sphère psychoaffective (notamment la dépression ; Santini et al., 2015, pour revue), et le risque de mortalité (Holt-Lunstad et al., 2010, pour revue).

Il apparaît nécessaire de souligner que le concept de style de vie sociale englobe plusieurs composantes distinctes, et cette sous catégorisation est importante dans la mesure où chaque aspect peut influencer, au travers de mécanismes différents, la santé et le bien-être des individus. De plus, ces différentes terminologies ont été employées

indépendamment dans la littérature et regroupées sous le terme d'« activités sociales », pouvant par conséquent conduire à une mauvaise interprétation des caractéristiques qualitatives et/ou quantitatives du style de vie sociale (Cohen, 2004 ; Kelly et al., 2017, pour revues). Ainsi, la qualité de vie sociale regroupe plusieurs concepts tels que le soutien social, les réseaux sociaux ou encore l'isolement. Dans le but de trouver une dénomination commune, plusieurs auteurs ont proposé le terme d'engagement social, qui propose une vision plus globale des interactions et des activités sociales. Cette approche prend en considération la participation à tous types d'activités impliquant des interactions interindividuelles (Thomas, 2011). Ainsi, l'engagement social renvoie à un haut degré de participation aux activités sociales et au maintien des connexions sociales (famille, amis, … ; Bassuk et al., 1999 ; Seeman et al., 2001 ; Saczynski et al., 2006).

3.2. Relations sociales et cognition au cours du vieillissement

De nombreuses études ont établi, au sein de populations de sujets âgés, que la qualité de l'environnement social favoriserait le maintien de la santé et de l'équilibre psychosocial, réunissant par conséquent les conditions optimales pour un vieillissement réussi (Robles & Menkin, 2015 ; Valtorta et al., 2018, pour revues). D'après certains auteurs, la capacité d'un individu à faire face aux effets délétères de l'avancée en âge ou d'une pathologie pourrait être influencée par la qualité de son environnement social (Seeman & Crimmins, 2001 ; Fratiglioni et al., 2004, pour revues). De façon générale, les études portant sur les liens entre relations sociales et vieillissement peuvent être classées en deux catégories, avec d'une part les études interventionnelles, dont l'objectif est d'étudier les effets des interactions sociales découlant directement d'une intervention donnée (comme des programmes d'entraînement cognitif ou des séances d'exercice physique, (McAuley et al., 2000 ; Audiffren et al., 2011 ; Mortimer et al., 2012), et d'autre part les études observationnelles qui cherchent à observer l'impact cognitif des relations sociales évaluées dans un milieu plus écologique.

Au sein de cette deuxième catégorie de travaux, plusieurs auteurs ont révélé que les interactions sociales apparaîtraient comme un facteur clé permettant de maintenir un fonctionnement cognitif optimal, et ce malgré l'avancée en âge (Kelly et al., 2017). De façon plus précise, il a été montré que divers aspects du style de vie sociale diminueraient

le risque de déclin cognitif et protégeraient également contre le vieillissement cognitif pathologique, tels qu'un fort engagement social (Krueger et al., 2009 ; Kuiper et al., 2015 ; Zhou et al., 2018 ; Biddle et al., 2019) ou un soutien social satisfaisant (Yeh & Liu, 2003 ; Zuelsdorff et al., 2019 ; Murata et al., 2019). A l'inverse, l'isolement social caractérisé par un manque d'interactions sociales et une forme d'exclusion, serait associé à une augmentation du risque de déclin cognitif et constituerait un facteur de risque de développer une démence (Kuiper et al., 2015 ; Evans et al., 2018). Au-delà de l'association avec la cognition, plusieurs auteurs ont montré un lien entre les interactions sociales et les facteurs psychoaffectifs, dont la dépression (Chou et al., 2011 ; Teo et al., 2013 ; Evans et al., 2018 ; Knight & Baune, 2019). De façon plus précise, Evans et collaborateurs (2018) ont proposé un lien bidirectionnel entre la qualité de la vie sociale et l'humeur. Ainsi, la présence de symptômes dépressifs engendrerait une dépréciation de ses interactions sociales, alors qu'une vie sociale riche et stimulante améliorerait l'humeur. Enfin, ces deux variables agiraient de façon synergique sur le fonctionnement cognitif, où une vie sociale épanouissante et l'absence de symptômes dépressifs aboutiraient à un meilleur fonctionnement cognitif.

L'association entre interactions sociales et cognition au cours du vieillissement n'est toutefois, pas systématiquement retrouvée (Hultsch et al., 1999 ; Aartsen et al., 2002 ; Kåreholt et al.,). Ainsi, Iwasa et collaborateurs (2012) ont exploré les liens entre l'engagement dans des activités sociales et le vieillissement cognitif chez près de 560 sujets âgés de 70 ans et plus. Leurs observations suggèrent que le fait d'être stimulé socialement (en faisant partie d'un groupe actif) ne semble pas associé au fonctionnement cognitif à un âge avancé. De manière similaire, une étude longitudinale sur 3 ans n'a montré aucun effet protecteur de l'engagement dans des activités sociales contre le déclin cognitif (Green et al., 2008). Une explication a toutefois été suggérée pour rendre compte de ces résultats contradictoires. En effet, comme cela a été précisé plus haut, le style de vie sociale est un concept complexe englobant divers aspects, tels que la qualité des réseaux sociaux (i.e., agencement de liens interindividuels), l'intégration sociales (i.e., incorporation d'un individu au sein d'un groupe), le soutien social (i.e., réseau social sur lequel un individu peut s'appuyer en cas de besoin) ou encore l'isolement social (i.e., manque d'interactions interindividuelles). Par conséquent, n'utiliser qu'un seul de ces aspects ne permettrait pas de refléter le style de vie social. Dans une étude de Kareholt et

collaborateurs (2011), les auteurs ont mesuré, lors de l'évaluation initiale des sujets, leur participation à différents types d'activités de loisirs, dont des activités sociales. Puis, près de vingt années plus tard, les performances cognitives des participants de cette étude longitudinale ont été évaluées, puis mises en relation avec les données d'activité mesurées précédemment. Les résultats concernant l'engagement dans des activités sociales n'ont montré aucune association significative avec la cognition. Cependant, le style de vie sociale mesuré dans cette étude se basait uniquement sur des questions relatives à la fréquence des visites de parents et d'amis, ce qui ne concerne en fin de compte qu'une partie des relations sociales.

De façon générale, les études portant sur les interactions sociales et leur impact sur la cognition au cours du vieillissement manquent cruellement d'outils permettant d'avoir une vision globale de la qualité du style de vie sociale des sujets. Toutefois, malgré des résultats parfois contradictoires, force est de constater que la majeure partie des travaux mettent en avant l'importance d'interactions sociales suffisamment riches et fréquentes afin de favoriser un vieillissement réussi.

En résumé, les données rapportées par les études présentées ci-dessus soulignent l'importance d'un style de vie enrichi et stimulant afin de maintenir le plus longtemps possible un fonctionnement cognitif optimal malgré l'avancée en âge. Toutefois, parmi les facteurs du style de vie favorisant un vieillissement réussi, le sommeil occupe également une place importante qu'il apparaît important de décrire.

PARTIE III
OBJECTIFS ET HYPOTHESES

Au vu des données de la littérature exposées dans la première partie de cette thèse, il est admis que le sommeil favoriserait, au même titre que pour la mémoire épisodique rétrospective, la consolidation d'intentions en mémoire prospective. Toutefois, les études dont nous disposons ont majoritairement été réalisées chez le sujet jeune, et très peu ont exploré l'effet du sommeil du sujet âgé sur les performances de mémoire prospective. Comme nous l'avons vu précédemment, l'impact du vieillissement sur le rappel des composantes prospective et rétrospective de mémoire prospective n'a pas été clairement établi, et deux hypothèses se font face : l'une en faveur d'un effet délétère de l'âge sur le rappel de la composante prospective (i.e., se souvenir d'une action à réaliser ultérieurement), l'autre suggérant un effet de l'âge sur le rappel des deux composantes, avec toutefois un effet moindre pour le contenu de l'action à réaliser (i.e., composante rétrospective). De même, aucune étude n'a, à notre connaissance, dissocié chez une population de sujets âgés les intentions de type event-based (i.e., intentions associées à l'apparition d'un événement ou à la présence d'un élément de l'environnement) des intentions de type time-based (i.e., intentions associées à un horaire ou à une durée).

Par ailleurs, la littérature rapporte un effet paradoxal de l'âge sur les performances de mémoire prospective, avec un effet bénéfique de l'âge lors d'épreuves proposées en milieu naturel et un effet délétère pour des épreuves proposées en laboratoire (Niedźwieńska & Barzykowski, 2012). Bien que complémentaires, ces deux méthodologies comportent des limites, la première souffrant d'un manque de contrôle expérimental, et la seconde d'un manque de correspondance avec des situations de la vie réelle.

Dans ce contexte, **la première étude de cette thèse visait à étudier la consolidation et le rappel d'intentions en mémoire prospective chez des sujets jeunes et âgés après une période de veille diurne ou de sommeil nocturne.** La mémoire prospective a été évaluée grâce à une épreuve originale en réalité virtuelle, alliant à la fois la validité écologique des tâches en milieu naturel et le contrôle expérimental propre aux tâches de laboratoire.

Compte tenu des données de la littérature, nous nous attendons à un effet de l'âge sur les performances de mémoire prospective. De façon plus précise, nous faisons l'hypothèse d'un effet plus important 1) sur la composante prospective, dont le rappel implique les fonctions exécutives, sous-tendues par les régions frontales (Umeda et al., 2011 ; Costa et al., 2012), et 2) sur le rappel des intentions de type time-based par rapport aux intentions

de type event-based (Einstein et al., 1995 ; Park et al., 1997 ; Gonneaud et al., 2017). A l'inverse, nous nous attendons à un renforcement préférentiel du sommeil sur la composante rétrospective (i.e., action à réaliser), principalement sous-tendue par l'hippocampe (Hainselin et al., 2011). Par ailleurs, selon le concept des schémas mnésiques proposant que les informations présentant des similitudes avec des connaissances préexistantes sont plus facilement encodées et stockées en mémoire à long terme (Landmann et al., 2014 ; Durrant et al., 2015), nous faisons l'hypothèse que le sommeil bénéficiera aux intentions de mémoire prospective, et plus spécifiquement aux intentions présentant un lien logique entre l'indice et l'action à réaliser (i.e., intentions EB-liées). Enfin, compte tenu des études rapportant un impact délétère de l'âge sur le processus de consolidation mnésique au cours du sommeil, nous nous attendons à un effet moins important du sommeil sur la consolidation des intentions de mémoire prospective chez les sujets âgés (Backhaus et al., 2007 ; Mander et al., 2013, 2014).

Par ailleurs, les travaux présentés dans la deuxième partie de cette thèse révèlent l'impact important de la réserve et du style de vie sur la cognition chez le sujet âgé. Cependant, force est de constater que très peu d'études ont intégré l'effet potentiel de la réserve cognitive dans l'étude des liens entre sommeil et cognition.

Dans une première étude, Alchanatis et collaborateurs (2005) ont étudié l'impact de la réserve cognitive, estimée par le quotient intellectuel, sur la relation entre sommeil et cognition chez des individus sains et des patients souffrant d'un syndrome d'apnées du sommeil. Ils rapportent que les patients ayant une réserve cognitive élevée présentaient des performances à des tests d'attention et de vigilance équivalentes à celles mesurées chez les sujets contrôles. A l'inverse, les individus ayant une faible réserve cognitive obtenaient de mauvaises performances, suggérant qu'une haute réserve cognitive constituerait un facteur protecteur contre les effets négatifs des apnées du sommeil sur la cognition. De la même manière, Zimmerman et al. (2012) ont exploré la relation entre les troubles du sommeil et les performances cognitives chez des sujets âgés cognitivement sains. Leurs résultats ont montré que les individus présentant des difficultés de sommeil et ayant un faible niveau d'étude obtenaient de performances plus faibles lors d'une tâche de fluence verbale comparés aux sujets ayant un haut niveau d'étude. Ainsi, les participants avec une forte réserve cognitive seraient capables de faire face plus efficacement aux effets d'un sommeil de mauvaise qualité sur la cognition. Toutefois, ces

deux études se sont uniquement focalisées sur le concept de réserve cognitive, et de futures études devraient intégrer les composantes du style de vie.

Dans ce contexte**, l'objectif de la deuxième étude de cette thèse était d'explorer l'impact potentiel de la réserve cognitive, mesurée par le niveau d'étude et deux facteurs du style de vie (l'activité physique et l'engagement dans des activités intellectuelles) sur la relation entre sommeil et cognition** au sein d'une population de sujet âgés cognitivement sains. Compte tenu des données présentées précédemment, nous nous attendions tout d'abord à observer une association entre la proportion de sommeil lent profond et les performances exécutives et de mémoire épisodique (Wilckens et al., 2012 ; Scullin, 2013 ; Mander et al., 2013 ; Groeger et al., 2014 ; Taillard et al., 2019). Nous avons également émis l'hypothèse que les participants présentant une faible réserve cognitive et un style de vie peu stimulant (i.e., faible engagement dans des activités physiques et intellectuelles) seraient plus vulnérables aux effets négatifs d'un sommeil de mauvaise qualité sur la mémoire et les fonctions exécutives.

Ainsi, ce manuscrit s'articule autour de deux articles originaux, qui seront présentés dans les deux prochaines parties de cette thèse. Le premier a récemment été publié dans le journal Clocks & Sleep (Rehel, Legrand et al., 2019), et le second est actuellement en préparation.

PARTIE IV – ARTICLE 1

EFFECT OF SLEEP AND AGE ON PROSPECTIVE MEMORY CONSOLIDATION: A WALK IN A VIRTUAL MUSEUM

Au cours des dernières décennies, les travaux portant sur l'étude de la mémoire se sont essentiellement focalisés sur son versant rétrospectif, correspondant à l'encodage, le stockage et le rappel d'informations passées. Toutefois, plusieurs études ont récemment été menées dans le but d'évaluer la mémoire tournée vers le futur (Schacter et al., 2007). Cette mémoire dite prospective (MP) est définie comme la mémoire des intentions à réaliser à un moment opportun dans le futur, soit en réponse à l'apparition d'un événement particulier (MP dite *event-based*, EB), soit à l'issue d'une certaine durée ou à un horaire précis (MP dite *time-based*, TB). Cette faculté est essentielle pour assurer notre autonomie au quotidien, puisqu'elle nous sert par exemple à ne pas oublier un rendez-vous important ou nous permet de nous souvenir de prendre nos médicaments avant le repas. La mémoire prospective est souvent altérée au cours du vieillissement, entraînant par conséquent des difficultés de planification et d'organisation chez les personnes âgées.

Il est bien établi que le sommeil joue un rôle primordial dans la consolidation des souvenirs, favorisant leur rappel ultérieur (Peigneux et al., 2001 ; Rauchs et al., 2005 ; Diekelmann & Born, 2010, pour revues). Partant de ce postulat, plusieurs travaux sur la mémoire prospective ont montré, chez le sujet jeune, un effet bénéfique du sommeil sur la consolidation d'intentions (Scullin & McDaniel, 2010 ; Diekelmann et al., 2013a, 2013b). Toutefois, bien que de récentes études aient montré un impact délétère du vieillissement sur la consolidation en mémoire prospective au cours du sommeil (Fine et al., 2019 ; Scullin et al., 2019), aucune étude n'a comparé les consolidations d'intentions de type EB et TB, et les tâches utilisées restaient très éloignées des situations de la vie quotidienne.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'évaluer la consolidation et le rappel d'intentions de type EB et TB et de leurs composantes chez un groupe de sujets jeunes et de sujets âgés après deux intervalles de rétention, composés respectivement de 12 heures de veille diurne ou de 12 heures de sommeil nocturne. L'évaluation des performances de mémoire prospective a été réalisée au moyen d'une épreuve originale en réalité virtuelle représentant un musée de Caen sur la 2nde Guerre Mondiale : le *Mémorial*.

Vingt-huit sujets jeunes (15 femmes, 21,72 $\pm$ 2,81 ans) et 27 sujets âgés cognitivement sains (13 femmes, 62,74 $\pm$ 4,67 ans) ont participé à cette étude. L'épreuve consistait à mémoriser 12 intentions de mémoire prospective, 4 intentions de type TB (i.e., intentions liées à un horaire) et 8 intentions EB (i.e., intentions liées à un événement ou un élément

de l'environnement), et à les rappeler dans l'environnement virtuel après une période de sommeil ou après une période de veille. Les intentions EB comprenaient 4 intentions présentant un lien fort entre l'indice prospectif et l'action à réaliser (EB-*liées*, « *Acheter un café noir à la cafétéria* ») et 4 intentions présentant un lien faible (EB-non-*liées*, « *Acheter le programme des films au restaurant* »). Afin d'étudier les effets de l'âge et du sommeil sur les performances de MP, des analyses de variance (ANOVA) ont été réalisées, ainsi que des comparaisons planifiées ou des tests *post hoc* de Tukey lorsque les conditions statistiques étaient réunies.

Nos résultats révèlent un effet bénéfique du sommeil sur les performances de mémoire prospective, et ce quel que soit l'âge. Comme cela a été rapporté dans la littérature, ces observations supportent l'idée que le sommeil participerait, chez le sujet jeune, à la consolidation des intentions de mémoire prospective, facilitant ainsi leur rappel (Scullin & McDaniel, 2010 ; Diekelmann et al., 2013b, 2013b). Chez nos sujets âgés, en revanche, nos observations ne montrent pas d'effet délétère de l'avancée en âge sur le processus de consolidation de la mémoire prospective au cours du sommeil, comme cela a été supposé récemment (Fine et al., 2019 ; Scullin et al., 2019). En effet, nous avons montré de façon générale de meilleures performances de mémoire prospective après une nuit de sommeil chez nos sujets âgés, notamment sur les intentions présentant un lien logique entre l'indice et l'action à réaliser et les intentions associées à un horaire. Pour les intentions ne présentant pas de lien entre l'indice et l'action, en revanche, l'effet du sommeil serait plus subtil. Il a été proposé que le sommeil, et plus particulièrement l'activité des fuseaux du stade N2, participerait à la consolidation d'informations incongruentes via une réorganisation des schémas mnésiques (Tamminen et al., 2010). Ainsi, chez le sujet âgé, nous pouvons supposer que, bien que la fonction de consolidation des intentions de mémoire prospective du sommeil soit préservée, les modifications de l'architecture et de la microstructure du sommeil au cours du vieillissement entraîneraient une réduction de l'activité des fuseaux de sommeil, ce qui aboutirait à une réorganisation plus difficile des schémas mnésiques, rendant donc plus difficile le rappel des intentions EB-non-*liées*.

Par ailleurs, nous avons montré que, quelle que soit la nature de l'intervalle de rétention, nos participants âgés obtenaient des performances en mémoire prospective similaires aux sujets jeunes. Cette observation concorde avec l'hypothèse d'un effet paradoxal de l'âge sur la mémoire prospective (Rendell & Craik, 2000 ; Aberle et al., 2010), opposant

des épreuves de laboratoire et des tâches en milieu écologique. Dans cette étude, la tâche de mémoire prospective tendait à reproduire une situation se rapprochant le plus possible de la vie quotidienne, à la fois en termes d'environnement et d'intentions. En effet, le musée virtuel utilisé dans cette épreuve, le *Mémorial* de Caen, avait pour thème la 2nde Guerre Mondiale et pouvait présenter un intérêt pour nos sujets de par sa familiarité. Par ailleurs, les intentions qui étaient proposées correspondaient à des situations auxquelles nos participants pouvaient être confrontés dans leur quotidien. De ce fait, nous pouvons supposer que l'épreuve de réalité virtuelle apparaissait comme pertinente aux yeux de nos sujets, qui par conséquent pouvaient se sentir davantage motivés à la réaliser (Brandimonte et al., 2010 ; Penningroth & Scott, 2013). Ainsi, ce premier résultat supporte l'idée d'une préservation de la mémoire prospective au cours du vieillissement, et souligne l'importance du matériel utilisé lors de son évaluation au sein d'une population âgée.

Enfin, les résultats obtenus dans notre population de sujets âgés au cours de cette étude soulèvent la question de l'effet de la réserve cognitive sur le sommeil et la mémoire. Le concept de réserve cognitive repose sur l'hypothèse que le cerveau pourrait faire face aux lésions cérébrales causées par des pathologies neurodégénératives et, de façon plus globale, aux effets délétères du vieillissement (Tucker & Stern, 2011 ; Stern, 2012, pour revues). Dans la majorité des études, la réserve cognitive est exprimée à travers le niveau d'étude. Bien que plusieurs travaux se soient intéressés aux effets protecteurs de la réserve cognitive sur l'intégrité cérébrale, il n'y a, à notre connaissance, que peu d'études ayant exploré les liens entre sommeil et réserve cognitive. Des études épidémiologiques rapportent que les individus ayant un faible niveau d'étude seraient plus enclins à rapporter une plainte de sommeil (Hale, 2005 ; Friedman et al., 2007 ; Krueger & Friedman, 2009 ; Grandner et al., 2010). De plus, Zimmerman et collaborateurs ont montré qu'un faible niveau d'étude pouvait exacerber l'impact négatif d'un sommeil de mauvaise qualité sur certaines performances cognitives (Zimmerman et al., 2012). Enfin, une étude a également rapporté un effet protecteur de la réserve cognitive contre l'impact des apnées du sommeil, une pathologie fréquente chez les personnes âgées, sur la cognition (Alchanatis et al., 2005). Dans notre étude, les participants âgés avaient un haut niveau d'étude et étaient impliqués dans de nombreuses activités (pratique d'une ou plusieurs activités physiques, nombreuses interactions sociales, …). Ainsi, en lien avec les

résultats rapportés par de précédentes études, nous pouvons supposer que nos participants avaient une haute réserve cognitive, les protégeant des effets délétères du vieillissement et préservant par conséquent les structures cérébrales impliquées dans le maintien d'un sommeil de bonne qualité et de la mémoire.

En conclusion, cette étude montre 1) que lorsqu'elle est évaluée au travers d'un environnement proche de situations de la vie courante, la mémoire prospective reste relativement préservée chez le sujet âgé, et 2) que le sommeil bénéficie aux intentions de mémoire prospective, quel que soit l'âge, avec toutefois un effet moins évident chez les sujets âgés.

clocks & sleep

MDPI

Article

Effects of Sleep and Age on Prospective Memory Consolidation: A Walk in a Virtual Museum

Stéphane Rehel [1,†], Nicolas Legrand [1,†], Grégory Lecouvey [1], Alice Laniepce [1], Françoise Bertran [1,2], Philippe Fleury [3], Sophie Madeleine [3], Francis Eustache [1], Béatrice Desgranges [1] and Géraldine Rauchs [1,*]

1 Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France
2 Unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil, CHU, 14000 Caen, France
3 Centre Interdisciplinaire de Réalité Virtuelle, UNICAEN, 14000 Caen, France
* Correspondence: geraldine.rauchs@inserm.fr; Tel.: +33-(0)2-31-47-01-34
† These authors contributed equally to this work.

Received: 27 May 2019; Accepted: 15 July 2019; Published: 17 July 2019

Abstract: Prospective memory (PM) refers to our ability to perform actions at the appropriate moment, either when a predetermined event occurs (event-based, EB) or after a predetermined amount of time (time-based, TB). Sleep favors the consolidation of both EB and TB intentions, but whether this benefit is preserved during ageing is still subject to debate. PM was assessed in 28 young and 27 older healthy volunteers using a virtual environment. Participants had to learn and execute intentions after intervals filled with either daytime wakefulness or nighttime sleep. Intentions consisted of four TB, four EB with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to be performed (EB-link) and four with no link (EB-nolink). PM was not affected by age, whatever the type of intention and the nature of the retention interval. While sleep reinforced all types of intentions in young participants, this benefit was only observed for TB and EB-link intentions in older adults. Sleep also reinforced the intrinsic PM components in both groups. Thus, when assessed using complex realistic situations, PM is not impaired in ageing. Results are discussed in the light of memory schema theory and the possible impact of cognitive reserve on sleep and memory.

Keywords: sleep; prospective memory; ageing; virtual reality; memory schemas; cognitive reserve

1. Introduction

Sleep favors the consolidation of recently acquired information in long-term memory stores [1,2]. This effect has been widely reported for memories of past events, but other studies suggest that sleep may preferentially strengthen memories that are relevant for future behaviors, if they are either required for a later memory test [3–5] or associated with an anticipated reward [6]. Prospective memory (PM), which refers to the ability to remember to perform intended actions in the future [7], is a typical future-oriented memory process. In the past few years, studies have shown that sleep benefits PM performance [8–15], an effect mainly attributable to slow-wave sleep (SWS) [9] and mediated by spontaneous associative retrieval processes during PM recall [10].

Two essential components must be remembered in order to correctly execute delayed intentions [16]. The *prospective* component involves remembering that something has to be done at the appropriate moment, while the *retrospective* component refers to the content of the intention (i.e., remembering what has to be done). The retrieval of an intention can be triggered either by the occurrence of an external event, namely the prospective cue (e.g., "take the cake out of the oven when the timer rings") or after a defined amount of time (e.g., "take the cake out of the oven after 30 minutes"). These two

forms of PM refer respectively to event-based (EB) and time-based (TB) PM [16]. While these intentions are held in mind, individuals engage in other activities (named the ongoing task), distinguishing PM from simple planning.

Once the prospective component has been correctly detected, participants engage memory retrieval processes to recall what has to be done (i.e., retrospective component). These processes are influenced by the strength of the link between the prospective cue and the retrospective component. Indeed, according to reflexive associative theory [17–19], if the prospective cue and the action to perform are strongly associated, the mere perception of the cue reflexively triggers the retrieval of the intention [17,19,20]. By contrast, if there is only a weak link between the prospective cue and the content of the intention, a strategic memory retrieval process is engaged and may lead to poorer performance [20].

PM is generally thought to be impaired in ageing [16,21–24], although this effect has also been described as paradoxical. Older adults can indeed achieve performances equivalent to those of young individuals when the PM task relies on automatic processes, but when the PM task entails controlled attentional processes, performances are generally impaired. However, this effect can also be influenced by the conditions in which the task is administered (natural conditions vs. laboratory paradigms) as well as by the participant's familiarity with the task and the environment [25,26]. Thus, an age-related decline in PM was observed using laboratory tasks, but older adults outperformed their young counterparts in natural conditions [27,28]. This age–PM paradox seems to be the consequence of a lack of experimental control in naturalistic settings and a lack of ecological validity for laboratory tasks [29]. The emergence of virtual reality in the field of neuropsychology may help to circumvent the biases of classical assessments. The use of virtual environments may be a good compromise, as it allows complex naturalistic situations to be reproduced, all the while maintaining a high level of experimental control [30]. In a recent study by our group, we exposed young and older individuals to a virtual town and asked them to recall EB and TB intentions. For EB intentions, the semantic link between the prospective and retrospective components was either weak or strong. While age-related PM decline affected the recall of both prospective and retrospective components, the recall of the latter seemed more challenging for older individuals when the link was weak. Thus, PM appears to be sensitive to ageing, even when the task is thought to be ecological [23].

Studies of sleep-dependent consolidation of retrospective episodic memories in older participants have yielded discrepant results. Some studies have shown that this process is impaired [31–35] and may be explained by changes in sleep architecture, especially the well-documented age-related decrease in SWS or changes in spindle density [36]. By contrast, other studies reported that sleep-dependent memory consolidation is preserved [37], especially when the material to learn is personally relevant [38]. As for PM, in a sample of older adults, Cavuoto et al. [39] assessed whether actigraphy-derived measures of sleep quality predicted performance on various memory tasks, including a PM task consisting in pressing the actimeter button twice a day. The authors showed that longer wake after sleep onset (WASO), longer sleep onset latency (SOL), and longer total sleep time (TST) predicted poorer performance on retrospective and working memory tasks. Surprisingly, PM performance was not related to sleep. The fact that part of the PM task was performed under sleep inertia, a transitory state of lowered arousal occurring immediately after awakening and resulting in a temporary decrement in subsequent performance [40], may explain, at least to some extent, the lack of a relationship between sleep and PM. More recently, Fine et al. [41] reported that sleep disruption (in the form of longer nocturnal awakenings) was associated with poorer PM performance on a laboratory task and mediated the association between age and PM performance. Finally, using polysomnography recordings, Scullin et al. [42] showed that PM consolidation is impaired in older adults, and this effect is mediated by a decrease in rapid eye movement (REM) sleep duration, contrasting with some results reported in young adults and highlighting the role of SWS [9]. The role of sleep in PM consolidation is therefore not yet fully understood.

In this context, our study was designed to investigate the effect of retention intervals filled with either sleep or daytime wakefulness on the recall of EB and TB intentions in young and older participants. We designed a PM task implemented in a complex virtual environment intended to optimize the ecological validity of the PM assessment. We also manipulated the strength of the semantic link between the prospective component and corresponding retrospective component to determine whether sleep preferentially strengthens congruent intentions rather than incongruent ones.

We expected to observe an effect of age on PM, especially the prospective component that is subserved by executive processes and frontal areas [43,44]. We further expected this effect to be more pronounced for TB intentions than EB ones [45–47]. We also hypothesized that sleep would preferentially reinforce the retrospective component of intentions, which is mainly hippocampus-dependent [48]. Based on memory schema theory according to which encoding and recalling information can be facilitated by prior related knowledge [49], we postulated that sleep would benefit the consolidation of intentions, especially when there was a strong semantic link between the prospective and retrospective components (i.e., congruent intentions). Finally, as some studies have reported impaired sleep-dependent memory consolidation in ageing [31,33,34], we expected sleep to be less beneficial for PM in older participants.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Participants were 28 young university students (13 men, mean age = 21.8 years, standard deviation (*SD*) = 2.8, range = 18–34) and 27 older adults (14 men, mean age = 62.7 years, *SD* = 4.7, range = 55–72). This study was approved by the regional ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord Ouest III) and written informed consent was obtained from each participant after a detailed presentation of the study. Participants' characteristics are set out in Table 1.

Table 1. Demographic, behavioral, and actigraphy data for young and older participants.

	Young Adults	**Older Adults**	**p Value**
	M ± SD	**M ± SD**	
Age (years)	21.8 ± 2.8	62.7 ± 4.7	**<0.001** ***
Sex ratio (M/F)	13 / 15	14 / 15	0.69
Education (years)	13.6 ± 1.7	14.2 ± 2.7	0.35
STAI-A	28.9 ± 5.0	31.9 ± 9.0	0.13
STAI-B	34.5 ± 5.2	34.9 ± 8.1	0.86
BDI	1.7 ± 1.4	2.0 ± 2.0	0.51
MMSE	-	29.5 ± 0.6	-
PSQI	2.8 ± 1.4	2.7 ± 1.8	0.78
Sleep parameters			
TST (min)	377.6 ± 92.9	370.3 ± 63.1	0.74
SOL (min)	2.3 ± 6.7	3.3 ± 5.5	0.57
WASO (min)	66.4 ± 36.8	69.2 ± 26.2	0.75
SE (%)	84.3 ± 7.9	82.7 ± 9.5	0.53
Sleep Fragmentation	27.6 ± 10.8	32.8 ± 19.3	0.25

Note: M = mean; *SD* = standard deviation; STAI: State-Trait Anxiety Inventory (Part A: state anxiety; Part B: trait anxiety); BDI: Beck Depression Inventory; MMSE: Mini-Mental State Examination; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; TST: total sleep time; SOL: sleep onset latency; WASO: wake after sleep onset; SE: sleep efficiency.

All participants were native French speakers, right-handed, with normal or corrected-to-normal vision, and in good health, as attested by a medical examination. None of the participants were on medication during the study, except for oral contraceptives. Of the 55 participants, 53 had a Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI; [50]) below or equal to 5, indicating no sleep disturbances. Two older participants had PSQI scores of 6 or 7, but an interview with a sleep expert neurologist confirmed the absence of serious sleep difficulties. Scores on Parts A and B of the State-Trait Anxiety Inventory

(STAI; [51]), reflecting state and trait anxiety, indicated that participants were not or mildly anxious. None of the participants had worked night shifts during the preceding year. All participants had normal scores on the 21-item Beck Depression Inventory (BDI; [52]; score ≤ 8). Extreme chronotypes (scores < 32 or > 70 on the morningness–eveningness questionnaire [53]) were excluded. The absence of signs of cognitive decline in the group of older adults was confirmed by the Mini Mental State Examination (MMSE; [54]; scores > 27). All volunteers followed a constant sleep schedule (according to their own sleep-wake schedule ± 1 hour) throughout the course of the study (4 weeks from the medical examination to the final testing session). Participants received financial compensation for their participation.

2.2. General Procedure

The study comprised three sessions. On their arrival in the laboratory, participants first completed the Karolinska Sleepiness Scale (KSS; [55]) to measure their level of alertness before each experimental session. Participants were first immersed in the virtual environment to practice using the controller. The first session started with a familiarization phase during which participants visited the entire virtual museum. They were then asked to learn a series of 12 intentions (see Section 2.3.b for more details). Retrieval was assessed after a 10-min delay (10-min condition). One group of subjects (14 young and 14 older adults) performed this session at 8 a.m. (morning condition) and the other (14 young and 13 older adults) at 8 p.m. (evening condition). This first session was used to control for a potential circadian confound, as the learning and recall of intentions would take place at different times of the day in the sleep and wake sessions (see Figure 1).

In the second and third sessions, recall of intentions was probed after a 12-hour interval filled with either daytime wakefulness (wake condition) or nighttime sleep (sleep condition). In the wake condition, participants encoded the 12 intentions at 8 a.m. and recalled them at 8 p.m. (see Figure 1). In the sleep condition, intentions were encoded at 8 p.m. and recalled the following morning at 8 a.m. Volunteers took part in all three sessions in a within-subject design, where the order of the sleep and wake sessions was counterbalanced across participants. All the sessions were performed at Caen University Hospital, with at least one week between sessions to minimize the risk of interference.

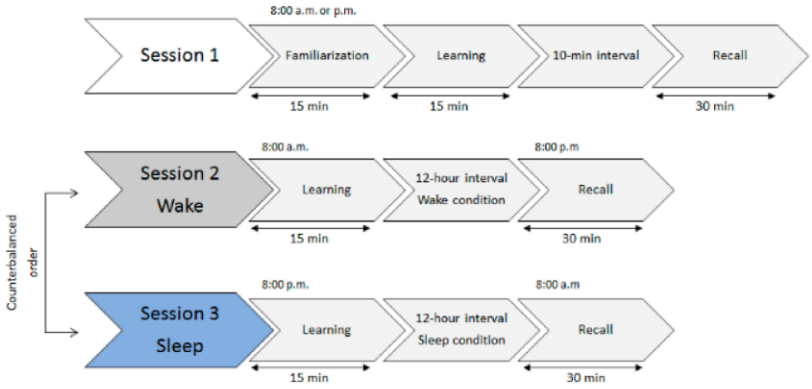

Figure 1. Study protocol. All participants came to the laboratory for three sessions, separated by at least 7 days. The first session included a familiarization phase with the virtual environment, followed by a learning phase and short-term (10 min) recall of intentions. This session was performed either in the morning or in the evening to control for a potential circadian confound. Participants then performed two further sessions in the wake and sleep conditions (counterbalanced order). In the sleep session, participants had a regular night of sleep at home. Wrist actigraphy was used to control for the absence of naps in the wake session and compliance with the sleep-wake schedule for the sleep condition.

2.3. Prospective Memory Task

2.3.1. Virtual Environment

PM was assessed using a complex virtual environment designed by the Interdisciplinary Center for Virtual Reality (CIREVE; Caen University, France) and developed with Unity 4.3 software (www.unity3d.com; Unity Technology, San Francisco, California, U.S.). This environment recreated the ground floor of the Memorial peace museum in Caen, which is dedicated to World War II (Figure 2). The virtual museum was displayed using a beamer on a 244-cm widescreen. Each participant was tested individually, after being comfortably seated approximately 400 cm from the widescreen. Participants were asked to report any feeling of faintness induced by the virtual reality or by the stress of performing the experiment. Participants interacted with the virtual environment from a first-person perspective using a USB-wired controller with two joysticks and two buttons. The left joystick allowed them to move around in the environment, and the right joystick controlled head movements and visual field orientation. The two buttons (X and Y) enabled participants to view a clock and a map of the environment, which remained accessible throughout the exploration. The clock displayed a virtual time that served as the prospective cue for TB intentions. The map represented the virtual environment, showing the names of relevant locations and the participant's position. Finally, in PM studies, ongoing tasks are classically categorization or mental arithmetic calculation tasks, which are not close to everyday life situations. Accordingly, to increase the ecological validity of our paradigm, the ongoing task consisted here in viewing a series of 15 black and white pictures representing several striking events of World War II and displayed on the walls of the virtual environment. Participants were instructed to look at the pictures while verbally recalling the different intentions at the appropriate moment. There was no explicit instruction to memorize the pictures as when one is visiting a museum. When all the intentions had been recalled, we administered a recognition test featuring the 15 previously seen pictures, intermixed with 15 new ones. A different set of 15 pictures was used for each session (10 minutes, wake and sleep conditions).

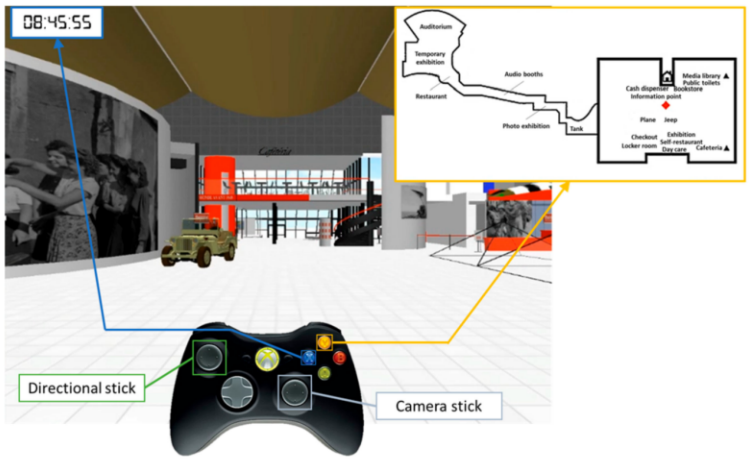

Figure 2. Representation of the virtual environment. This environment recreated the ground floor of the Memorial peace museum located in Caen, which is dedicated to World War II. Participants interacted with the virtual environment from a first-person perspective using a USB-wired controller with two joysticks and two buttons. The left joystick controlled the movements and the right joystick-controlled camera. The X and Y buttons enabled participants to view a clock and a map of the environment. These remained accessible throughout the exploration. The clock displayed a virtual time that served as the prospective cue for TB intentions. The map represented the virtual environment, showing with the names of relevant locations and the participant's position.

2.3.2. Encoding, Storage, and Recall of Intentions

- Encoding

In each session, the PM task consisted of the encoding and recall of 12 intentions presented on the screen of a laptop. Each intention was described through a unique sentence. The first part of the sentence contained the prospective cue (e.g., "At the cafeteria . . . ") and the last part contained the retrospective component, namely the action that participants had to execute (e.g., " . . . order a black coffee"). To ensure that all intentions were correctly encoded, a cued recall test was administered after learning, presenting the prospective component of each intention and asking participants to recall the retrospective one. Feedback was given after each response, and the procedure was repeated until subjects correctly recalled each intention twice in a row.

Among the 12 intentions to learn, four were TB intentions (e.g., "At 8:52 a.m., drop your bag off in the cloakroom"). For the eight EB intentions, half were semantically congruent (EB-link), featuring an obvious link between the prospective cue and the retrospective component (e.g., "At the cafeteria, order a black coffee"), whereas the others were incongruent (EB-nolink; e.g., "At the restaurant, buy the film screening program").

- Storage

In the first session, the 10-min interval was filled by the completion of the STAI Parts A and B [51] measuring state and trait anxiety respectively. In the second and third sessions, participants left the laboratory after learning the 12 intentions and came back for the retrieval phase 12 hours later. This period was filled either by regular sleep at home (sleep condition) or by an equivalent period of daytime wakefulness during which participants were engaged in their usual activities and were instructed not to take naps (wake condition). Compliance with the sleep–wake schedule and the absence of naps were assessed using wrist actigraphy (Actiwatch; Cambridge Neurotechnology Ltd). Participants wore the actigraph solely during the retention intervals (one night for sleep condition and one day for wake condition). Furthermore, upon their return to the laboratory for the retrieval phase, participants completed the KSS and the St Mary's Hospital Sleep Questionnaire [56] to assess the quality of their sleep during the previous night.

- Recall

Recall of intentions was probed after a 10-min or 12-hour interval. Before each session, participants were informed that they would be immersed again in the virtual environment and that they would have to look at a series of pictures, while executing several actions at the appropriate moment. In the sleep condition, retrieval was tested at least 45 min after awakening in order to minimize any effect of sleep inertia on memory retrieval. For each session, participants were again immersed in the virtual museum where they had to recall the sentences describing the intentions as accurately as possible and at the appropriate moment. Each session lasted at least 15 min and participants were allowed to stay for no more than 20 min.

A maximum of 6 points could be awarded for each intention depending on the quality of recall. The scoring method is detailed in Table 2. Thus, for the prospective component of EB intentions, 2 points were awarded if recall occurred when the participant entered the place cueing retrieval for the first time, 1 point if it occurred after the second time, and 0.5 point if it occurred when the participant entered the place for at least the third time. A maximum of 2 points were also awarded for correct recall of the retrospective component: 2 points for the exact action, 1 point for a closely related action, and 0.5 point for an incomplete action. For the prospective component of TB intentions, 2 points were awarded if the intention was recalled at the exact time, 1 point if it was recalled within 1 minute of the target time, and 0.5 point if it was recalled within 2 minutes of the target time. As for the retrospective component, 2 points were awarded for the exact action, 1 point for a closely related action, and 0.5 point for an incomplete action. Finally, for both EB and TB intentions, 2 points were awarded for a correct

association between the prospective and retrospective components (*associative component*), and 0 for an incorrect association (see Table 2 for examples). We calculated an overall PM score, and defined as the sum of scores for the retrieval of prospective, retrospective, and associative components.

2.4. Actigraphy Data Analysis

Actigraphy data recorded during the post-learning night were analyzed using MotionWare software (version 1.1.25; CamNTech Ltd., Cambridge, UK) and sampled using a 5-second epoch. A sensitivity threshold of 20 counts was applied to distinguish activity from rest. "Lights off" and "Got up" markers were placed in the appropriate position according to the event markers placed by the participant and cross-validated with the light sensor data and information from a sleep diary. "Fell asleep" and "Woke up" markers were automatically adjusted according to a combination of the activity data and the "Lights off" and "Got up" markers, allowing us to measure assumed TST in minutes, SOL (min), WASO (min), and sleep efficiency (SE %). Finally, a fragmentation index was calculated as the sum of the percentages of mobile time and immobile bouts lasting no more than 1 minute during the assumed sleep period.

2.5. Statistical Analyses

Demographical, behavioral and actigraphy data were compared between young and older participants using one-way analyses of variance (ANOVA), except sex ratio, for which we used a Chi^2 test. As for PM scores, statistical analyses consisted of mixed analyses of variance (ANOVA) followed by post hoc Tukey honestly significant difference tests where applicable. Pearson's correlation analyses were also performed to search for associations between actigraphy-derived sleep parameters and PM performance. All analyses were performed using Statistica software (version 13.4.0.14; Statsoft, Tulsa, OK).

Table 2. Scoring method for prospective memory intentions.

			PM INTENTIONS		
		POINTS	**EB-link intentions** ***"At the media library, rent a DVD on the Normandy landings."***	**EB-nolink intentions** ***"At the restaurant, buy the movie program."***	**TB intentions** ***"At 05:58 p.m., take a picture of the tank."***
COMPONENTS	Prospective	2	Recall occured when entering the media library for the first time	Recall occured when entering the restaurant for the first time	Recall occured at the exact time
		1	Recall occured when entering the media library for the second time	Recall occured when entering the restaurant for the second time	Recall occured within 1 minute of the target time
		0.5	Recall occured when entering the media library for the third or more time	Recall occured when entering the restaurant for the third or more time	Recall occured within 2 minutes of the target time
		0	The participant did not remember that something had to be done at the media library	The participant did not remember that something had to be done at the restaurant	Recall occured more than 3 minutes before or after the target time/The participant did not remember that something had to be done at 05:58 p.m.
	Retrospective	2	Action perfectly recalled "I have to rent a DVD on **World War II**"	Action perfectly recalled "I have to buy the program **of the exhibition**"	Action perfectly recalled "I have to take a picture of **the plane**"
		1			
		0.5	"I have to rent a DVD . . . "	"I have to buy a program . . . "	"I have to take a picture . . . "
		0	The action was not recalled	The action was not recalled	The action was not recalled
	Associative	2	Prospective and retrospective components recalled together	Prospective and retrospective components recalled together	Prospective and retrospective components recalled together
		0	Prospective and retrospective components recalled separately	Prospective and retrospective components recalled separately	Prospective and retrospective components recalled separately

Note: This table illustrates the scoring method for the retrieval of EB and TB intentions. Examples of incorrect elements during recall are shown in red.

3. Results

Participants' characteristics are reported in Table 1. No differences were found between the two groups in terms of sex ratio ($p = 0.69$), education level ($p = 0.92$), anxiety (STAI-B; $p = 0.75$), depression (BDI, $p = 0.19$), or PSQI score ($p = 0.7$). The MMSE scores of older adults were within the normal range.

A visual inspection of actigraphy recordings confirmed compliance to the sleep–wake schedule and the absence of naps, for each subject, in the sleep and wake sessions, respectively. Comparisons of sleep parameters obtained during the post-learning night showed that there were no group differences in terms of TST, SOL, WASO, SE, or sleep fragmentation (all p values > 0.25; Table 1).

ANOVAs with group (young vs. older) as between-subject factor were performed on the number of trials needed to correctly recall the intentions twice, for each separate condition (EB-link, EB-nolink, and TB). For EB-link intentions, the ANOVA failed to reveal a significant effect of Group ($F(1,53) = 1.79$, $p > 0.18$). By contrast, for EB-nolink and TB intentions, a significant effect of Group was observed (EB-nolink: $F(1,53) = 13.1$, $p < 0.001$; TB: $F(1,53) = 8.69$, $p < 0.01$), indicating that for these two types of intentions, older adults needed more trials than young ones to correctly encode the intentions (Table 3).

Table 3. Number of trials required by young and older participants.

	Young Adults	Older Adults
EB-link intentions	7.7 ± 2.5	9.0 ± 2.7
EB-nolink intentions	9.8 ± 2.7	13.7 ± 2.8 ***
TB intentions	11.8 ± 2.6	14.6 ± 2.5 **

Note: This table shows the number of trials that participants needed to correctly recall each intention twice in a row, for each type of intention. It should be noted that for this analysis, data for the 10 min, sleep, and wake conditions were pooled. Data are presented as mean ± standard error of the mean (*SEM*). EB-link: intention with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to perform; EB-nolink: intention with no link; TB: intention associated with a specific schedule. **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Table 4 provides detailed information about participant's behavioral performance in the 10-min condition, distinguishing participants who performed this session in the morning from those who were tested in the evening. Table 5 shows behavioral performance of each group in the wake and sleep conditions according to type of intention and PM component.

Table 4. Behavioral performance in the 10-min condition.

			Morning	Evening
Young adults		Ongoing task (d')	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.9
	PM intentions	Global PM scores (%)	79.4 ± 9.2	78.7 ± 8.5
		EB-link (%)	84.5 ± 10.7	84.7 ± 11.3
		EB-nolink (%)	69.5 ± 13.6	73.8 ± 12.1
		TB (%)	84.1 ± 13.4	77.7 ± 14.7
	PM components	Prospective (%)	73.4 ± 11.7	72.9 ± 7.4
		Retrospective (%)	89.1 ± 6.0	93.6 ± 6.4
		Associative (%)	75.6 ± 12.5	69.6 ± 14.5
Older adults		Ongoing task (d')	2.0 ± 0.7	2.3 ± 0.5
	PM intentions	Global PM scores (%)	76.8 ± 11.4	79.4 ± 8.6
		EB-link (%)	86.2 ± 9.6	84.1 ± 9.1
		EB-nolink (%)	71.6 ± 17.7	73.4 ± 12.5
		TB (%)	72.6 ± 14.4	80.8 ± 17.6
	PM components	Prospective (%)	67.3 ± 13.8	73.6 ± 10.8
		Retrospective (%)	91.1 ± 7.2	93.6 ± 6.9
		Associative (%)	72.0 ± 15.6	71.2 ± 11.7

Note: This table distinguishes between participants who were tested in the morning and those who were tested in the evening. Data are presented as mean ± standard error of the mean (*SEM*). EB-link: intention with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to perform; EB-nolink: intention with no link; TB: intention associated with a specific schedule.

Table 5. Behavioral performance in the wake and sleep conditions.

			Wake	Sleep
Young adults		Ongoing task (d')	2.7 ± 0.7 #	2.5 ± 0.8
	PM intentions	Global PM scores (%)	65.4 ± 15.9	82.7 ± 8.4 ***
		EB-link (%)	67.9 ± 19.5	86.8 ± 9.9 ***
		EB-nolink (%)	56.8 ± 19.2	75.1 ± 9.5 ***
		TB (%)	71.4 ± 17.4	86.2 ± 12.7 **
	PM components	Prospective (%)	68.2 ± 15.7	83.2 ± 8.5 ***
		Retrospective (%)	69.7 ± 15.0	86.7 ± 6.8 ***
		Associative (%)	58.2 ± 18.6	78.3 ± 12.8 ***
Older adults		Ongoing task (d')	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.5
	PM intentions	Global PM scores (%)	65.1 ± 10.6	77.6 ± 10.6 ***
		EB-link (%)	67.8 ± 16.2	82.4 ± 13.2 **
		EB-nolink (%)	61.0 ± 17.5	69.1 ± 15.7
		TB (%)	66.6 ± 17.2	81.3 ± 13.0 **
	PM components	Prospective (%)	66.8 ± 8.6	78.6 ± 11.4 **
		Retrospective (%)	73.1 ± 13.2	83.4 ± 10.9 **
		Associative (%)	55.6 ± 14.2	70.7 ± 15.3 **

Note: Data are presented as mean ± standard error of the mean (*SEM*). EB-link: intention with a strong link between the cue triggering retrieval and the action to perform; EB-nolink: intention with no link; TB: intention associated with a specific schedule. #: $p = 0.097$ for the group (young vs. older) comparison; **: $p < 0.01$ and ***: $p < 0.001$ for comparisons between the wake and sleep conditions.

3.1. Effect of Time of Testing on Subjective Sleepiness and PM Performance

In order to ensure that the potential difference in PM performance between the sleep and wake sessions could not be attributed to the time of day at which participants learned the intentions and were tested (8 a.m. or 8 p.m.), we first ran a mixed ANOVA with both group (young vs. older) and testing time (8 a.m. vs 8 p.m.) as between-subject factors on KSS scores obtained in the 10-min condition. This analysis did not reveal a significant main effect of either group ($F(1, 51) = 0.07$, $p > 0.79$) or testing time ($F(1, 51) = 0.66$, $p > 0.41$), and there was no interaction between these factors ($F(1, 51) = 3$, $p > 0.08$), indicating that the level of alertness did not differ between groups or according to time of testing.

We then conducted a similar analysis on overall PM performances (corresponding to the sum of scores for the prospective, retrospective, and associative components) in the 10-min condition. This analysis revealed no significant effect of either group ($F(1, 51) = 0.09$, $p > 0.76$), or testing time ($F(1, 51) = 0.10$, $p > 0.74$), and there was no interaction between these two factors ($F(1, 51) = 0.29$, $p > 0.59$), indicating that the recall of intentions after a 10-min interval did not differ between young and older participants, or according to the time of testing (8 a.m. vs. 8 p.m.). Analyses considering the three types of intentions and components separately revealed the same pattern of results (data not shown).

Thus, PM performance did not differ either between young and older participants, or according to time of testing.

3.2. Effects of Sleep and Wakefulness on the Consolidation and Recall of EB and TB Intentions

To investigate the potential benefit of sleep on PM, we then performed mixed ANOVAs on each type of intention (EB-link, EB-nolink, and TB) with condition (wake vs. sleep) as within-subject factor and group (young vs. older) as between-subject factor.

For EB-link intentions, this analysis revealed no significant effect of group ($F(1, 53) = 0.27$, $p > 0.60$), but there was a significant effect of condition ($F(1, 53) = 30.6$, $p < 0.001$) in favor of better performance after sleep than after wakefulness (Figure 3A). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.5$, $p > 0.47$).

For EB-nolink intentions, a similar analysis revealed no significant effect of group ($F(1, 53) = 0.04$, $p > 0.84$), but there was a significant effect of condition as described above ($F(1, 53) = 20.1$, $p < 0.001$; Fig. 3B). A trend was observed for the group x condition interaction ($F(1, 53) = 3.1$, $p = 0.084$). Post hoc comparisons indicated that in young participants, recall of EB-nolink intentions was better after sleep than after an equivalent period of wakefulness ($p < 0.001$). This benefit of sleep was not observed in older adults ($p > 0.23$; Figure 3B). In addition, in each condition (wake, sleep), young and older participants had equivalent performance (wake: $p > 0.85$; sleep: $p > 0.67$).

For TB intentions, the ANOVA failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 1.29$, $p > 0.26$) but there was a significant effect of condition ($F(1, 53) = 27.3$, $p < 0.001$). Recall of TB intentions was better after sleep than after wakefulness (Figure 3C). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.001$, $p > 0.97$).

To sum up, there was no effect of age on the retrieval of the different types of PM intentions. On the whole, recall was better after sleep than after an equivalent period of wakefulness across both groups and all types of intentions, except for EB-nolink intentions (no benefit of sleep on this type of intentions in older participants).

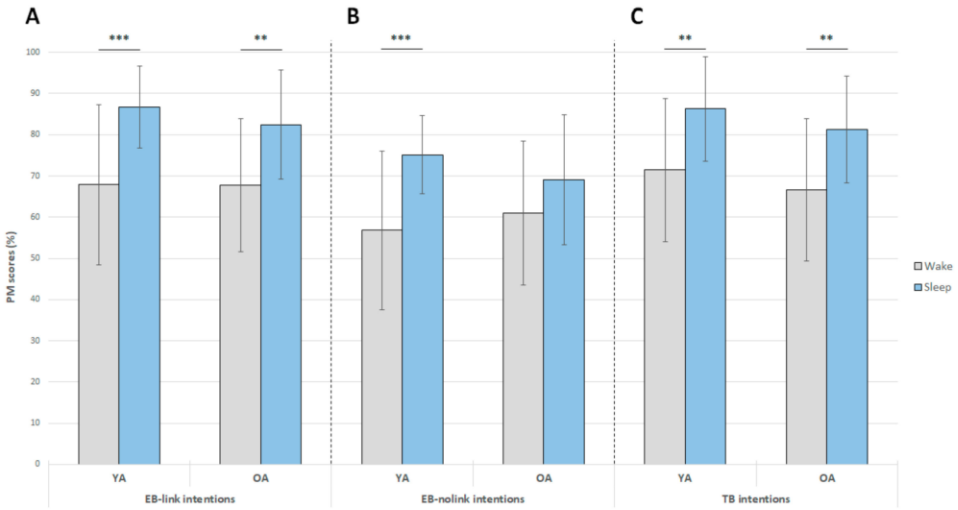

Figure 3. Effect of 12-h retention intervals filled with either daytime wakefulness or sleep on the recall of EB-link, EB-nolink and TB intentions (expressed as mean performance ± standard error of the mean (*SEM*)) in young and older adults (YA and OA, respectively). **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

3.3. Effects of Sleep and Wakefulness on the Consolidation and Recall of Prospective, Retrospective, and Associative Components of PM

We also investigated the effect of sleep on the consolidation and recall of the three components of PM (i.e., prospective, retrospective, and associative components). To this end, we conducted mixed ANOVAs on each PM component with condition (wake vs. sleep) as within-subject factor and group (young vs. older) as between-subject factor.

For the prospective component, this analysis failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 0.78$, $p > 0.38$), but there was a significant effect of condition ($F(1, 53) = 34.8$, $p < 0.001$). Recall of the prospective component of intentions was better after sleep than after wakefulness (Figure 4A). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.5$, $p > 0.48$).

For the retrospective component, the ANOVA failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 0$, $p > 0.99$), but there was a significant effect of condition as described above ($F(1, 53) = 34.8$, $p < 0.001$; Figure 4B). A trend was observed for the group x condition interaction ($F(1, 53) = 2.98$, $p = 0.09$). Post hoc comparisons revealed that the recall of the retrospective component by both

young and older adults was better after sleep than after wakefulness (young participants: $p < 0.001$; older participants: $p < 0.01$; Figure 4B). Recall performance did not differ between young and older participants in the wake ($p > 0.83$) or sleep ($p > 0.84$) conditions.

For the associative component, the analysis failed to reveal a significant effect of group ($F(1, 53) = 1.30$, $p > 0.26$), but there was an effect of condition as previously mentioned ($F(1, 53) = 45.7$, $p < 0.001$; Figure 4C). The group x condition interaction was not significant ($F(1, 53) = 0.9$, $p > 0.34$).

To sum up, there was no effect of age on the recall of the three PM components, but a significant effect of sleep as performance was better after sleep than after wakefulness in both groups.

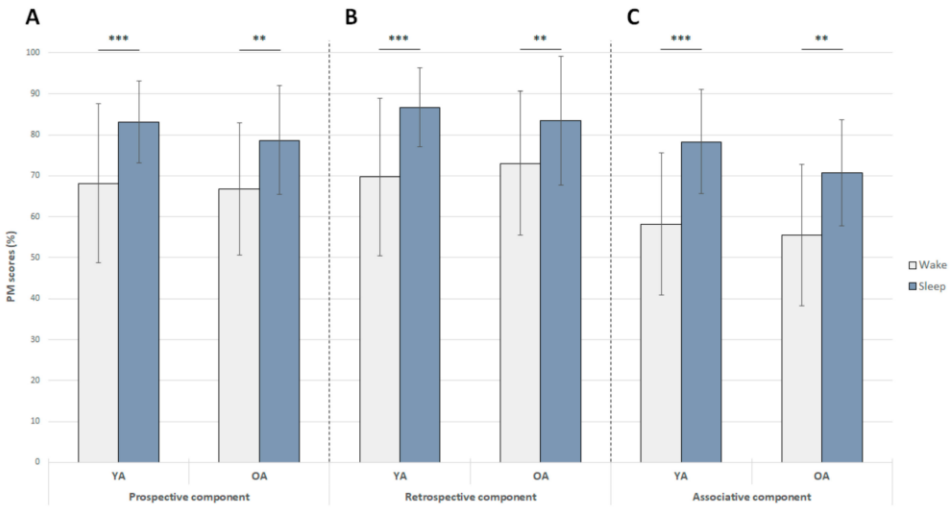

Figure 4. Effect of 12-h retention intervals filled with either daytime wakefulness or sleep on the recall of the prospective, retrospective, and associative components of intentions (expressed as mean performance ± standard error of the mean (SEM)) in young and older adults (YA and OA respectively). **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

3.4. Performance on the Ongoing Task

We also analyzed performances obtained on the ongoing task by running a mixed ANOVA on recognition accuracy scores (d'), reflecting the ability to correctly recognize old items and reject new ones, with group (young vs older) as between-subject factor and condition (wake vs. sleep) as within-subject factor. This analysis revealed that the effect of group tended toward significance ($F(1, 53) = 3.82$, $p = 0.06$), but there was no effect of condition ($F(1, 53) = 1.96$, $p > 0.75$), and no interaction effect ($F(1, 53) = 1.96$, $p > 0.16$), indicating that recognition accuracy was lower for older participants than for young ones, in both sleep and wake conditions (Table 5).

3.5. Associations between Objective Measures of Sleep and PM

Finally, we investigated the link between PM performance and actigraphy-derived sleep parameters for the sleep condition. To do so, we computed correlation analyses between PM performance and each sleep parameter (TST, SOL, WASO, SE, and sleep fragmentation), for the whole sample as well as for each of the two groups. None of these parameters were correlated with PM performance (data not shown).

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the effect of retention intervals filled with sleep or daytime wakefulness on the recall of intentions in young and older participants. A short-term condition (recall after 10 min) was added to control for potential circadian effects, as participants did

not learn and were not tested at the same time of day in the sleep and wake conditions. Analysis of performances in this 10-min condition revealed that overall PM performance was similar across young and older participants, whatever the time of testing. This result confirmed that baseline performance was not influenced by a possible difference in the level of alertness due to the time of day.

4.1. Effects of Sleep on PM

Young adults had better recall performances after sleep than after an equivalent period of wakefulness for all three types of intentions we tested. Interestingly, sleep reinforced not only intentions whose content was semantically related to the prospective cue (EB-link), but also intentions where there was only a weak link between the prospective cue and the action to perform (EB-nolink). These results are reminiscent of the debate about the impact of encoding depth—or, more broadly, task difficulty—on memory consolidation, but also about the extent to which the recall of semantically related and unrelated word pairs benefits from sleep. As for encoding depth or task difficulty, Schmidt et al. [57] assessed the consolidation of concrete versus abstracts nouns and concluded that changes in spindle activity were observed during napping after the difficult (abstract words) encoding condition but not after the easy one (more concrete nouns). Moreover, Drosopoulos et al. [58] varied the encoding strength by applying different learning criteria during the memorization of word-pair associates. They reported that the benefit of sleep was greater for weak than for strong associations. However, studies assessing the consolidation of semantically related and unrelated word pairs have yielded mixed findings. While some report sleep benefits on recall performance for word pairs that have a strong semantic association [59,60], others suggest that sleep instead benefits the processing of word pairs that are not semantically related [61–63]. To the best of our knowledge, the study by Payne et al. [64] is the only one that has directly compared the effects of sleep and wake retention intervals on the consolidation and recall of semantically related and unrelated word pairs. These authors reported that while 12 hours of wakefulness only had a detrimental effect on unrelated word pairs, sleep was beneficial for the consolidation of related and unrelated word pairs. Our results for congruent (EB-link) and incongruent (EB-nolink) intentions, which differed solely in the semantic strength of the association between the prospective cue and the action to perform, confirm, and extend these findings to PM.

The benefit of sleep on intentions presenting a strong link between the cue triggering retrieval and the content of the action can also be interpreted in the light of schema theory, whereby encoding and recalling information can be facilitated by prior related knowledge [65–67]. Memory schemas refer to cognitive structures that encode gist representations of repeatedly encountered events [66]. The repetition of similar episodes (e.g., repeatedly buying a coffee in a cafeteria) can contribute to the formation of an associative framework connecting core elements of these experiences. Schema formation and integration may benefit from sleep [68,69]. Previous studies have highlighted the role of both non-REM [70] and REM sleep [49] in these processes, depending on the type of memory schema targeted.

In the older adults, our data revealed a different effect of sleep on PM intentions, reinforcing congruent (EB-link) and TB intentions, but not incongruent (EB-nolink) ones. As discussed above, sleep has been shown to preferentially reinforce intentions that are coherent with prior knowledge. However, while this has been demonstrated in young adults [49,70], we do not know whether age-related changes in sleep, as well as in brain structure and function, still allow this preferential consolidation of congruent information to take place. Spindle activity has been associated with the integration of new and incongruent information with preexisting knowledge in young adults [71]. Sleep spindles are electrophysiological features of N2 sleep, and their density, amplitude, and duration are known to decrease in the course of ageing [72]. Given these elements, but despite the fact that we did not collect polysomnography data, we might expect an impairment of consolidation of incongruent intentions in older adults. This hypothesis would also imply that sleep benefits less TB intentions. This was not the case. We can surmise that the association between a schedule and an action was easier to memorize,

and probably closer to everyday life situations, than the two components of EB-nolink intentions. We nevertheless acknowledge that this is purely speculative and requires further investigation.

We also examined the effect of sleep on the retrieval of the prospective and retrospective components of PM. Although sleep had a significant effect on each component in both groups, the statistical trend we observed for the interaction between group and the retrospective component led to foresee a differential effect of sleep in young versus older participants. Such an effect would have been explained by the fact that the retrospective component of PM engages episodic memory, which is one of the memory systems most vulnerable to the effects of age [73]. This component also relies on the hippocampus [74], which is also known to undergo structural and functional changes in ageing (for reviews, see [73,75,76]). Further investigations concerning this particular component of PM are needed in order to understand the absence of obvious differences between groups and conditions.

In the present study, we decided to add an associative component to check that participants executed the correct action in response to the corresponding cue and to avoid confusions between intentions. This latter component relies on binding processes that are known to be impaired in ageing [77–79] and involved in PM [21,23]. Despite that, recall of this associative component was equivalent between young and older participants.

4.2. Effects of Age on PM

One of the most robust results of our study was the absence of age effects on PM performance, whatever the nature of the retention interval and the type of intention. These findings raise the question of the potential impact of cognitive reserve on sleep and memory. The older participants included in our study were highly educated, education being a common proxy of cognitive reserve, and involved in many activities [80]. The impact of cognitive reserve on sleep quality has seldom been investigated. In a study among nondemented older adults, Zimmerman et al. [81] found that individuals with a lower education level tended to be more vulnerable to the negative effects of sleep onset/maintenance difficulties on some cognitive tasks such as verbal fluency. In addition, cognitive reserve may also have a protective effect against cognitive deficits associated with sleep apnea [82], a sleep disorder that is frequently observed in the ageing population. We can postulate that individuals with a high cognitive reserve are better able to compensate for neural dysfunction due to disturbed sleep and may maintain good memory performance.

Based on this idea, another explanation for the similar PM performances of the young and older adults concerns sleep quality. The latter, which was assessed using actigraphy, did not differ between the two groups in terms of either TST, SOL, WASO, or fragmentation. Actigraphy is not the best tool for assessing sleep, so we cannot definitively conclude that sleep quality was not reduced in older participants, especially since age-related changes in sleep architecture and microstructure are well documented (for a review, see [36]). Ageing brings a decrease in the amount of SWS, the deepest non-REM sleep stage, starting from the fourth decade. REM sleep is also affected by ageing, but at a later stage in the ageing process and to a lesser extent than SWS [36,83]. In young adults, the successful implementation of delayed intentions mainly benefits from SWS [9]. However, Scullin et al. [42] recently found that REM sleep duration predicted PM performance in older adults. By contrast, slow oscillations and sleep spindles were not related to PM consolidation. Further studies featuring polysomnography are warranted to pinpoint the respective contributions of SWS and REM sleep to PM consolidation in ageing.

The lack of an age-related decline in PM performance can also be explained, at least in part, by the nature of our experimental task which was closer to everyday life situations than laboratory paradigms ("age prospective memory paradox" [25,84,85]). We used a realistic virtual environment reproducing a well-known museum located in Caen and dedicated to World War II. This environment was therefore quite familiar to participants, particularly the older ones who had been more directly concerned by these historical events than the younger individuals. We can therefore surmise that

this familiar environment increased the motivation to perform the PM task, especially in older adults. Indeed, previous studies have shown associations between motivation and PM performance [86,87].

Furthermore, we noticed that the older adults needed more trials to learn the EB-nolink and TB intentions than the young ones did. This higher number of repetitions may have reinforced encoding in older adults, resulting in levels of consolidation and recall performance similar to those observed in the young individuals. A recent study showed that repeated rehearsal of information initiates memory consolidation, and that sleep is required to stabilize these changes [88]. Thus, repeated rehearsal and sleep jointly contribute to long-term memory consolidation. Accordingly, in older adults, the repetition of intentions strengthened encoding and initiated consolidation, and may have compensated for potential changes in sleep quality, that have yet to be objectified, leading to performance comparable to that of the young participants.

We did, however, observe an effect of age on the recognition task administered at the end of the session to check that participants correctly performed the ongoing task. The latter consisted of looking at a series of pictures, as in a museum. Classically, ongoing tasks take the form of categorization or mental arithmetic tasks, or even working memory tasks. Our choice was guided by the fact that these latter do not reproduce what happens in everyday life. We therefore used a task that did not particularly elicit controlled processes, during either the encoding or retrieval. Although encoding was incidental in the 10-min condition, it may not have been in the sleep and wake conditions. However, in these two cases, participants performed the task in the same conditions. We expected this encoding task not to interfere with the recall of intentions and to be accurately executed by both young and older adults. We observed that older participants had poorer recognition performances than young participants in both the wake and sleep conditions. As PM performance was equivalent in the young and older participants, we can surmise that this ongoing task required fewer cognitive resources than the tasks that are classically used, which may have masked the effect of age reported in previous studies [21,22,24]. Another possible explanation is that older adults focused on the recall of intentions, and paid little attention to the pictures, leading to poorer recognition performances.

4.3. Limitations

Despite its strengths, this study has several limitations. First, the ongoing task we administered did not correspond to those classically used in PM assessments, but it was chosen to mimic real-life situations as closely as possible. The recognition task administered after intention recall was an imperfect reflection of what occurred during the exploration of the environment, precisely because it was administered afterwards. Future studies should use a realistic ongoing task that does not elicit memory processes in order to confirm (or not) the effect we observed. Finally, some of the results reported here were only statistical trends, precluding any firm conclusion about the differential effect of sleep on PM intentions and components in ageing. These results should be interpreted with caution, pending replication.

5. Conclusions

This study was an initial attempt to improve the ecological validity of PM assessment as part of an investigation of sleep-dependent memory consolidation. To this end, we developed a graphically realistic virtual environment reproducing a museum. Intentions were created to reproduce the actions we are liable to perform in everyday life as closely as possible. The content of the intentions was much more rich and varied than in most previous studies. Moreover, this environment enabled us to achieve a level of experimental control similar to that of laboratory tasks. However, experimental control could be enhanced still further by refining the recording of participant's behavior while performing the task. Recording physiological data (e.g., eye movements, changes in heart rate) would doubtless shed light on age-related behavioral changes and cognitive strategies. Technical advances will also contribute to the design of virtual environments that are even more complex and realistic, and probably also more

immersive, with virtual reality glasses or a headset thus providing better support for the evaluation of PM and other cognitive functions in young adults and older adults.

Further studies using polysomnography are also needed to decipher the exact electrophysiological contribution of sleep to PM enhancement in older adults. Finally, this work also highlighted the need to better understand the impact of cognitive reserve on sleep quality, as this variable may modulate the association between sleep and memory performance.

Author Contributions: Conceptualization, G.L., B.D., G.R. and F.E.; Methodology, G.L., B.D., G.R. and F.E.; Software, G.L., N.L., P.F. and S.M.; Formal analysis, S.R., G.R. and B.D.; Investigation, S.R., N.L., A.L., G.L. and F.B.; Data curation, S.R. and G.R.; Writing—original draft preparation, S.R., N.L., B.D., G.L. and G.R; Writing—review and editing, G.R., B.D. and F.E.; Visualization, S.R.; Supervision, B.D. and G.R.; Project administration, B.D.; Funding acquisition, B.D., G.R. and F.E.

Funding: SR was supported by Région Normandie and the Fonds Européen de Développement Régional (FEDER); NL received a grant from Observatoire B2V des Mémoires. GL was supported by Association France-Alzheimer and Région Normandie.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Abbreviations

ANOVA	Analysis of variance
BDI	Beck Depression Inventory
EB	Event-based
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
MMSE	Mini-Mental State Examination
PM	Prospective memory
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standard deviation
SE	Sleep Efficiency
SEM	Standard error of the mean
SOL	Sleep Onset Latency
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
SWS	Slow-wave sleep
TB	Time-based
TST	Total Sleep Time
WASO	Wake After Sleep Onset

References

1. Rauchs, G.; Desgranges, B.; Foret, J.; Eustache, F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.* **2005**, *14*, 123–140. [CrossRef] [PubMed]
2. Diekelmann, S.; Born, J. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* **2010**, *11*, 114–126. [CrossRef] [PubMed]
3. Rauchs, G.; Feyers, D.; Landeau, B.; Bastin, C.; Luxen, A.; Maquet, P.; Collette, F. Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 2563–2568. [CrossRef] [PubMed]
4. Wilhelm, I.; Diekelmann, S.; Molzow, I.; Ayoub, A.; Mölle, M.; Born, J. Sleep Selectively Enhances Memory Expected to Be of Future Relevance. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 1563–1569. [CrossRef] [PubMed]
5. Van Dongen, E.V.; Thielen, J.-W.; Takashima, A.; Barth, M.; Fernández, G. Sleep Supports Selective Retention of Associative Memories Based on Relevance for Future Utilization. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e43426. [CrossRef] [PubMed]
6. Fischer, S.; Born, J. Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2009**, *35*, 1586–1593. [CrossRef] [PubMed]

7. McDaniel, M.A.; Einstein, G.O. *Prospective Memory: An Overview and Synthesis of an Emerging Field*; Sage Publications, Inc.: Thousand Oaks, CA, USA, 2007; ISBN 978-1-4129-2469-6.
8. Scullin, M.K.; McDaniel, M.A. Remembering to execute a goal: Sleep on it. *Psychol. Sci.* **2010**, *21*, 1028–1035. [CrossRef]
9. Diekelmann, S.; Wilhelm, I.; Wagner, U.; Born, J. Sleep to implement an intention. *Sleep* **2013**, *36*, 149–153. [CrossRef]
10. Diekelmann, S.; Wilhelm, I.; Wagner, U.; Born, J. Sleep Improves Prospective Remembering by Facilitating Spontaneous-Associative Retrieval Processes. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e77621. [CrossRef]
11. Grundgeiger, T.; Bayen, U.J.; Horn, S.S. Effects of sleep deprivation on prospective memory. *Memory* **2014**, *22*, 679–686. [CrossRef]
12. Esposito, M.J.; Occhionero, M.; Cicogna, P. Sleep Deprivation and Time-Based Prospective Memory. *Sleep* **2015**, *38*, 1823–1826. [CrossRef] [PubMed]
13. Barner, C.; Seibold, M.; Born, J.; Diekelmann, S. Consolidation of Prospective Memory: Effects of Sleep on Completed and Reinstated Intentions. *Front. Psychol.* **2017**, *7*, 2025. [CrossRef] [PubMed]
14. Barner, C.; Altgassen, M.; Born, J.; Diekelmann, S. Effects of sleep on the realization of complex plans. *J. Sleep Res.* **2019**, *28*, e12655. [CrossRef] [PubMed]
15. Leong, R.L.; Cheng, G.H.-L.; Chee, M.W.; Lo, J.C. The effects of sleep on prospective memory: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **2019**, *47*, 18–27. [CrossRef] [PubMed]
16. Einstein, G.O.; McDaniel, M.A. Normal aging and prospective memory. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **1990**, *16*, 717–726. [CrossRef] [PubMed]
17. Guynn, M.J.; McDaniel, M.A.; Einstein, G.O. Prospective memory: When reminders fail. *Mem. Cogn.* **1998**, *26*, 287–298. [CrossRef]
18. McDaniel, M.A.; Robinson-Riegler, B.; Einstein, G.O. Prospective remembering: Perceptually driven or conceptually driven processes? *Mem. Cogn.* **1998**, *26*, 121–134. [CrossRef]
19. McDaniel, M.A.; Guynn, M.J.; Einstein, G.O.; Breneiser, J. Cue-Focused and Reflexive-Associative Processes in Prospective Memory Retrieval. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2004**, *30*, 605–614. [CrossRef]
20. Marsh, R.L.; Hicks, J.L.; Cook, G.I.; Hansen, J.S.; Pallos, A.L. Interference to ongoing activities covaries with the characteristics of an event-based intention. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **2003**, *29*, 861–870. [CrossRef]
21. Gonneaud, J.; Kalpouzos, G.; Bon, L.; Viader, F.; Eustache, F.; Desgranges, B. Distinct and shared cognitive functions mediate event- and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory* **2011**, *19*, 360–377.
22. McDaniel, M.A.; Einstein, G.O. The neuropsychology of prospective memory in normal aging: A componential approach. *Neuropsychologia* **2011**, *49*, 2147–2155. [CrossRef] [PubMed]
23. Lecouvey, G.; Gonneaud, J.; Piolino, P.; Madeleine, S.; Orriols, E.; Fleury, P.; Eustache, F.; Desgranges, B. Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffect. Neurosci. Psychol.* **2017**, *7*, 1304610. [CrossRef] [PubMed]
24. Uttl, B. Transparent Meta-Analysis of Prospective Memory and Aging. *PLoS ONE* **2008**, *3*, e1568. [CrossRef] [PubMed]
25. Aberle, I.; Rendell, P.G.; Rose, N.S.; McDaniel, M.A.; Kliegel, M. The Age Prospective Memory Paradox: Young Adults May Not Give Their Best Outside of the Lab. *Dev. Psychol.* **2010**, *46*, 1444–1453. [CrossRef] [PubMed]
26. Schnitzspahn, K.M.; Ihle, A.; Henry, J.D.; Rendell, P.G.; Kliegel, M. The age-prospective memory-paradox: An exploration of possible mechanisms. *Int. Psychogeriatr.* **2011**, *23*, 583–592. [CrossRef] [PubMed]
27. Niedźwieńska, A.; Barzykowski, K. The age prospective memory paradox within the same sample in time-based and event-based tasks. *Aging Neuropsychol. Cogn.* **2012**, *19*, 58–83. [CrossRef] [PubMed]
28. Kvavilashvili, L.; Cockburn, J.; Kornbrot, D.E. Prospective memory and ageing paradox with event-based tasks: A study of young, young-old, and old-old participants. *Q. J. Exp. Psychol.* **2013**, *66*, 864–875. [CrossRef] [PubMed]
29. Phillips, L.H.; Henry, J.D.; Martin, M. Adult aging and prospective memory: The importance of ecological validity. In *Prospective Memory: Cognitive, Neuroscience, Developmental, and Applied Perspectives*; Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates: New York, NY, USA, 2008; pp. 161–185.

30. Knight, R.G.; Titov, N. Use of Virtual Reality Tasks to Assess Prospective Memory: Applicability and Evidence. *Brain Impair.* **2009**, *10*, 3–13. [CrossRef]
31. Backhaus, J.; Born, J.; Hoeckesfeld, R.; Fokuhl, S.; Hohagen, F.; Junghanns, K. Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn. Mem.* **2007**, *14*, 336–341. [CrossRef]
32. Cherdieu, M.; Reynaud, E.; Uhlrich, J.; Versace, R.; Mazza, S. Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *J. Sleep Res.* **2014**, *23*, 53–60. [CrossRef]
33. Mander, B.A.; Rao, V.; Lu, B.; Saletin, J.M.; Lindquist, J.R.; Ancoli-Israel, S.; Jagust, W.; Walker, M.P. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat. Neurosci.* **2013**, *16*, 357–364. [CrossRef] [PubMed]
34. Mander, B.A.; Rao, V.; Lu, B.; Saletin, J.M.; Ancoli-Israel, S.; Jagust, W.J.; Walker, M.P. Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. *Cereb. Cortex* **2014**, *24*, 3301–3309. [CrossRef] [PubMed]
35. Varga, A.W.; Ducca, E.L.; Kishi, A.; Fischer, E.; Parekh, A.; Koushyk, V.; Yau, P.L.; Gumb, T.; Leibert, D.P.; Wohlleber, M.E.; et al. Effects of Aging on Slow Wave Sleep Dynamics and Human Spatial Navigational Memory Consolidation. *Neurobiol. Aging* **2016**, *42*, 142–149. [CrossRef] [PubMed]
36. Mander, B.A.; Winer, J.R.; Walker, M.P. Sleep and human aging. *Neuron* **2017**, *94*, 19–36. [CrossRef] [PubMed]
37. Wilson, J.K.; Baran, B.; Pace-Schott, E.F.; Ivry, R.B.; Spencer, R.M.C. Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiol. Aging* **2012**, *33*, 991–1000. [CrossRef] [PubMed]
38. Aly, M.; Moscovitch, M. The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memery* **2010**, *18*, 327–334. [CrossRef] [PubMed]
39. Cavuoto, M.G.; Ong, B.; Pike, K.E.; Nicholas, C.L.; Bei, B.; Kinsella, G.J. Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *J. Sleep Res.* **2016**, *25*, 475–485. [CrossRef] [PubMed]
40. Tassi, P.; Muzet, A. Sleep inertia. *Sleep Med. Rev.* **2000**, *4*, 341–353. [CrossRef] [PubMed]
41. Fine, L.; Weinborn, M.; Ng, A.; Loft, S.; Li, Y.R.; Hodgson, E.; Parker, D.; Rainey Smith, S.; Sohrabi, H.R.; Brown, B.; et al. Sleep disruption explains age-related prospective memory deficits: Implications for cognitive aging and intervention. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* **2019**, *26*, 621–636. [CrossRef]
42. Scullin, M.K.; Gao, C.; Fillmore, P.; Roberts, R.L.; Pruett, N.; Bliwise, D.L. REM Sleep Mediates Age-Related Decline in Prospective Memory Consolidation. *Sleep* **2019**, *42*. [CrossRef]
43. Umeda, S.; Kurosaki, Y.; Terasawa, Y.; Kato, M.; Miyahara, Y. Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychol.* **2011**, *49*, 2178–2184. [CrossRef] [PubMed]
44. Costa, A.; Carlesimo, G.A.; Caltagirone, C. Prospective memory functioning: A new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence. *Neurol. Sci.* **2012**, *33*, 965–972. [CrossRef] [PubMed]
45. Einstein, G.O.; McDaniel, M.A.; Richardson, S.L.; Guynn, M.J.; Cunfer, A.R. Aging and prospective memory: Examining the influences of self-initiated retrieval processes. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* **1995**, *21*, 996–1007. [CrossRef] [PubMed]
46. Park, D.C.; Hertzog, C.; Kidder, D.P.; Morrell, R.W.; Mayhorn, C.B. Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychol. Aging* **1997**, *12*, 314–327. [CrossRef] [PubMed]
47. Gonneaud, J.; Lecouvey, G.; Groussard, M.; Gaubert, M.; Landeau, B.; Mézenge, F.; de La Sayette, V.; Eustache, F.; Desgranges, B.; Rauchs, G. Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging Behav.* **2017**, *11*, 1873–1884. [CrossRef] [PubMed]
48. Hainselin, M.; Quinette, P.; Desgranges, B.; Martinaud, O.; Hannequin, D.; De La Sayette, V.; Viader, F.; Eustache, F. Can We Remember Future Actions yet Forget the Last Two Minutes? Study in Transient Global Amnesia. *J. Cogn. Neurosci.* **2011**, *23*, 4138–4149. [CrossRef] [PubMed]
49. Durrant, S.J.; Cairney, S.A.; McDermott, C.; Lewis, P.A. Schema-conformant memories are preferentially consolidated during REM sleep. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2015**, *122*, 41–50. [CrossRef]
50. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* **1989**, *28*, 193–213. [CrossRef]
51. Spielberger, C.; Sydenham, S. *State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory*; Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, USA, 1994; pp. 292–321.

52. Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **1961**, *4*, 561. [CrossRef]
53. Horne, J.A.; Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* **1976**, *4*, 97–110.
54. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, *12*, 189–198. [CrossRef]
55. Åkerstedt, T.; Gillberg, M. Subjective and Objective Sleepiness in the Active Individual. *Int. J. Neurosci.* **1990**, *52*, 29–37. [CrossRef] [PubMed]
56. Ellis, B.W.; Johns, M.W.; Lancaster, R.; Raptopoulos, P.; Angelopoulos, N.; Priest, R.G. The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: A study of reliability. *Sleep* **1981**, *4*, 93–97. [CrossRef] [PubMed]
57. Schmidt, C.; Peigneux, P.; Muto, V.; Schenkel, M.; Knoblauch, V.; Münch, M.; De Quervain, D.J.-F.; Wirz-Justice, A.; Cajochen, C. Encoding Difficulty Promotes Postlearning Changes in Sleep Spindle Activity during Napping. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 8976–8982. [CrossRef]
58. Drosopoulos, S.; Schulze, C.; Fischer, S.; Born, J. Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2007**, *136*, 169–183. [CrossRef] [PubMed]
59. Plihal, W.; Born, J. Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *J. Cogn. Neurosci.* **1997**, *9*, 534–547. [CrossRef] [PubMed]
60. Tucker, M.; Hirota, Y.; Wamsley, E.; Lau, H.; Chaklader, A.; Fishbein, W. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2006**, *86*, 241–247. [CrossRef]
61. Benson, K.; Feinberg, I. Sleep and Memory: Retention 8 and 24 Hours After Initial Learning. *Psychophysiology* **1975**, *12*, 192–195. [CrossRef]
62. Benson, K.; Feinberg, I. The Beneficial Effect of Sleep in an Extended Jenkins and Dallenbach Paradigm. *Psychophysiology* **1977**, *14*, 375–384. [CrossRef]
63. Diekelmann, S.; Wilhelm, I.; Born, J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med. Rev.* **2009**, *13*, 309–321. [CrossRef]
64. Payne, J.D.; Tucker, M.A.; Ellenbogen, J.M.; Wamsley, E.J.; Walker, M.P.; Schacter, D.L.; Stickgold, R. Memory for Semantically Related and Unrelated Declarative Information: The Benefit of Sleep, the Cost of Wake. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e33079. [CrossRef] [PubMed]
65. Tse, D.; Langston, R.F.; Kakeyama, M.; Bethus, I.; Spooner, P.A.; Wood, E.R.; Witter, M.P.; Morris, R.G.M. Schemas and memory consolidation. *Science* **2007**, *316*, 76–82. [CrossRef] [PubMed]
66. Van Kesteren, M.T.; Ruiter, D.J.; Fernández, G.; Henson, R.N. How schema and novelty augment memory formation. *Trends Neurosci.* **2012**, *35*, 211–219. [CrossRef] [PubMed]
67. Gilboa, A.; Marlatte, H. Neurobiology of Schemas and Schema-Mediated Memory. *Trends Cogn. Sci.* **2017**, *21*, 618–631. [CrossRef] [PubMed]
68. Landmann, N.; Kuhn, M.; Piosczyk, H.; Feige, B.; Baglioni, C.; Spiegelhalder, K.; Frase, L.; Riemann, D.; Sterr, A.; Nissen, C. The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Med. Rev.* **2014**, *18*, 531–541. [CrossRef] [PubMed]
69. Lewis, P.A.; Durrant, S.J. Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. *Trends Cogn. Sci.* **2011**, *15*, 343–351. [CrossRef]
70. Hennies, N.; Lambon Ralph, M.A.; Kempkes, M.; Cousins, J.N.; Lewis, P.A. Sleep spindle density predicts the effect of prior knowledge of memory consolidation. *J. Neurosci.* **2016**, *36*, 3799–3810. [CrossRef]
71. Tamminen, J.; Payne, J.D.; Stickgold, R.; Wamsley, E.J.; Gaskell, M.G. Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 14356–14360. [CrossRef]
72. Fogel, S.; Martin, N.; LaFortune, M.; Barakat, M.; Debas, K.; LaVenture, S.; Latreille, V.; Gagnon, J.-F.; Doyon, J.; Carrier, J.; et al. NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Front. Neurol.* **2012**, *3*, 176. [CrossRef]
73. Nyberg, L. Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *J. Intern. Med.* **2017**, *281*, 65–74. [CrossRef]
74. Umeda, S.; Nagumo, Y.; Kato, M. Dissociative Contributions of Medial Temporal and Frontal Regions to Prospective Remembering. *Rev. Neurosci.* **2006**, *17*, 267–278. [CrossRef] [PubMed]

75. Kalpouzos, G.; Chételat, G.; Baron, J.-C.; Landeau, B.; Mevel, K.; Godeau, C.; Barre, L.; Constans, J.-M.; Viader, F.; Eustache, F.; et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol. Aging* **2009**, *30*, 112–124. [CrossRef] [PubMed]
76. La Joie, R.; Fouquet, M.; Mezenge, F.; Landeau, B.; Villain, N.; Mevel, K.; Pélerin, A.; Eustache, F.; Desgranges, B.; Chételat, G. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage* **2010**, *53*, 506–514. [CrossRef] [PubMed]
77. Mitchell, K.J.; Johnson, M.K.; Raye, C.L.; Mather, M.; D'Esposito, M. Aging and reflective processes of working memory: Binding and test load deficits. *Psychol. Aging* **2000**, *15*, 527–541. [CrossRef] [PubMed]
78. Mitchell, K.J.; Johnson, M.K.; Raye, C.L.; D'Esposito, M. fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cogn. Brain Res.* **2000**, *10*, 197–206. [CrossRef]
79. Plancher, G.; Gyselinck, V.; Nicolas, S.; Piolino, P. Age effect on components of episodic memory and feature binding: A virtual reality study. *Neuropsychology* **2010**, *24*, 379–390. [CrossRef] [PubMed]
80. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **2012**, *11*, 1006–1012. [CrossRef]
81. Zimmerman, M.E.; Bigal, M.E.; Katz, M.J.; Brickman, A.M.; Lipton, R.B. Sleep Onset/Maintenance Difficulties and Cognitive Function in Nondemented Older Adults: The Role of Cognitive Reserve. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **2012**, *18*, 461–470. [CrossRef]
82. Alchanatis, M.; Zias, N.; Deligiorgis, N.; Amfilochiou, A.; Dionellis, G.; Orphanidou, D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J. Sleep Res.* **2005**, *14*, 69–75. [CrossRef]
83. Petit, D.; Gagnon, J.-F.; Fantini, M.L.; Ferini-Strambi, L.; Montplaisir, J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J. Psychosom. Res.* **2004**, *56*, 487–496. [CrossRef]
84. Rendell, P.G.; Craik, F.I.M. Virtual week and actual week: Age-related differences in prospective memory. *Appl. Cogn. Psychol.* **2000**, *14*, S43–S62. [CrossRef]
85. Henry, J.D.; MacLeod, M.S.; Phillips, L.H.; Crawford, J.R. A Meta-Analytic Review of Prospective Memory and Aging. *Psychol. Aging* **2004**, *19*, 27–39. [CrossRef] [PubMed]
86. Brandimonte, M.A.; Ferrante, D.; Bianco, C.; Villani, M.G. Memory for pro-social intentions: When competing motives collide. *Cognition* **2010**, *114*, 436–441. [CrossRef] [PubMed]
87. Penningroth, S.L.; Scott, W.D.; Freuen, M. Social motivation in prospective memory: Higher importance ratings and reported performance rates for social tasks. *Can. J. Exp. Psychol. Rev. Can. Psychol. Exp.* **2011**, *65*, 3–11. [CrossRef] [PubMed]
88. Himmer, L.; Schönauer, M.; Heib, D.P.J.; Schabus, M.; Gais, S. Rehearsal initiates systems memory consolidation, sleep makes it last. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, eaav1695. [CrossRef] [PubMed]

© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PARTIE V – ARTICLE 2

IMPACT OF LIFESTYLE AND COGNITIVE RESERVE ON THE ASSOCIATIONS BETEEN SLEEP AND COGNITION IN AGEING

Le vieillissement se caractérise par un déclin dans de nombreux domaines cognitifs, tels que la mémoire ou les fonctions exécutives (Salthouse, 2010 ; Harada et al., 2013, pour revues). Plusieurs études épidémiologiques ont identifié différents facteurs non modifiables pouvant accélérer le déclin cognitif et augmenter le risque de développer une démence, comme le sexe, le profil génétique ou encore la présence de comorbidités (Van Cauwenberghe et al., 2016 ; Santos et al., 2017 ; Pinares-Garcia et al., 2018, pour revues). Au-delà de ces facteurs pour lesquels aucune intervention ne pourrait agir, de nombreux travaux ont souligné l'existence de facteurs permettant de ralentir le déclin cognitif lié à l'âge. Ainsi, l'on retrouve des facteurs tels que le niveau d'éducation, la catégorie professionnelle, ainsi que des facteurs du style de vie tels que la pratique régulière d'une activité physique, un engagement cognitif fréquent et de nombreuses interactions sociales (Flicker, 2010 ; Arenaza-Urquijo et al., 2015, pour revues).

Le rôle de l'activité physique sur la cognition au cours du vieillissement a fait l'objet de nombreuses études, et plusieurs auteurs ont mis en évidence que la pratique d'exercices de type aérobie notamment aurait un effet protecteur contre le déclin cognitif et le développement d'une démence (Yaffe et al., 2009 ; Hötting & Röder, 2013 ; Guure et al., 2017). De la même manière, l'engagement dans des activités cognitives tout au long de la vie jouerait également un rôle dans le maintien d'un fonctionnement cognitif efficace à un âge avancé (Ghisletta et al., 2006 ; Wilson et al., 2012 ; Hughes et al., 2015 ; Arfanakis et al., 2016) et retarderait le développement d'une démence (Wilson et al., 2007, 2013 ; Sattler et al., 2012 ; Krell-Roesch et al., 2017 ; Ko et al., 2018).

D'après la littérature, ces facteurs interviendraient dans la construction de la réserve cognitive, un concept proposé pour rendre compte de la variabilité interindividuelle face aux altérations et atteintes cérébrales associées à l'avancée en âge ou à une démence (Stern, 2002, 2009 ; Cosentino & Stern, 2019, pour revues).

Parmi les facteurs impliqués dans le maintien de la cognition au cours du vieillissement, le sommeil jouerait également un rôle crucial. En effet, un sommeil de mauvaise qualité aurait un impact négatif sur l'intégrité cérébrale et pourrait exacerber l'accumulation de protéine β-amyloïde (Sexton et al., 2014, 2017 ; Song et al., 2015). De plus, plusieurs travaux ont mis en évidence qu'un sommeil de bonne qualité permettrait de maintenir de bonnes performances cognitives, notamment lors de tâches évaluant les fonctions

exécutives et la mémoire épisodique (Pace-Schott & Spencer, 2011 ; Gadie et al., 2017 ; Wennberg et al., 2017). Compte tenu de la dégradation progressive du sommeil au cours du vieillissement (Ohayon et al., 2004, 2017 ; Mander et al., 2017, pour revues), et de son effet avéré sur la cognition, préserver une bonne qualité de sommeil tout au long de la vie apparaît comme un enjeu de santé majeur.

L'impact de la réserve cognitive et du style de vie sur la cognition au cours du vieillissement a déjà fait l'objet de plusieurs études. Cependant, très peu de travaux ont exploré le rôle de ces deux variables sur la relation entre le sommeil et la cognition (Alchanatis et al., 2005 ; Zimmerman et al., 2012). Ainsi, nous avons souhaité dans cette étude mettre l'emphase sur le style de vie afin de déterminer dans quelle mesure le style de vie, et par extension la réserve cognitive, pouvaient moduler le lien entre sommeil et cognition chez les personnes âgées.

Dans ce but, 125 sujets âgés cognitivement sains (80 femmes, $69{,}4 \pm 3{,}9$ ans) ont participé à cette étude. Pour chaque participant, nous disposions de données de sommeil issues d'enregistrements polysomnographiques ainsi que de données cognitives pour deux domaines particulièrement sensibles aux effets de l'âge : les fonctions exécutives et la mémoire épisodique. La réserve cognitive était reflétée par le niveau d'étude des participants, et nous disposions également de données du style de vie, incluant le degré d'activité physique au cours des 12 derniers mois et l'engagement cognitif tout au long de la vie et pour différentes périodes de la vie. Afin d'étudier le rôle modulateur de la réserve et du style de vie sur l'association entre le sommeil et la cognition, des analyses de modérations ont été réalisées.

Nos résultats révèlent que ni la réserve cognitive, ni la pratique d'une activité physique ne modèrent la relation entre sommeil et cognition. En revanche, nous avons mis en évidence une interaction significative entre l'engagement dans des activités cognitives au cours de la vie et le sommeil lent profond pour la prédiction des performances de mémoire épisodique et des fonctions exécutives à un âge avancé. De façon plus précise, alors que les participants hautement engagés dans des activités cognitives au cours de la vie parviennent à maintenir un fonctionnement cognitif optimal peu importe la quantité de sommeil lent profond, les sujets peu engagés cognitivement semblent plus vulnérables

aux effets négatifs d'un sommeil de mauvaise qualité sur la mémoire et les fonctions exécutives.

En conclusion, cette étude conforte l'idée que l'engagement cognitif tout au long de la vie permettrait de maintenir un bon fonctionnement cognitif à un âge avancé, et constituerait un facteur protecteur contre le déclin cognitif.

Article in preparation

Impact of lifestyle and cognitive reserve on the association between sleep and cognition in ageing

Stéphane Rehel[1,2], Claire André[1,2], Valentin Ourry[2], Inès Moulinet[2], Elizabeth Kuhn[2], Edelweiss Touron[2], Françoise Bertran[3], Vincent de la Sayette[2,4], Gaël Chételat[2], Géraldine Rauchs[2], and the Medit-Ageing Research Group.

1 - Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, Caen, France.

2 - Inserm, Inserm UMR-S 1237, Normandie Univ, UNICAEN, GIP Cyceron, France.

3 - Unité d'exploration et de traitement des troubles du sommeil, CHU, Caen, France

4 - Service de Neurologie, CHU, Caen, France.

Correspondance:

Gaël Chételat, PhD

Inserm UMR-S U1237, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel

BP 5229, 14074 CAEN cedex 5, France

Tel: +33 2 31 47 01 73

E-mail: *chetelat@cyceron.fr*

Declarations of interest: none.

Abstract:

Ageing is characterized by a decline in various cognitive functions and also by substantial changes in sleep architecture that may exacerbate cognitive deficits. In this study, we explored the moderating effect of cognitive reserve but also of lifestyle on the relationship between sleep and cognitive functions in older adults.

125 cognitively healthy participants aged over 65y from the Age-Well cohort (Medit-Ageing European project) were included in this study. Moderation analyses were performed to investigate the effect of cognitive reserve, reflected by education level, and lifestyle, including physical activity and engagement in cognitive activities during different life periods, on the association between sleep quality and two cognitive domains that are known to be impaired in aging: episodic memory and executive functions. While cognitive reserve and physical activity did not interact with sleep for the prediction of cognitive performance, our results revealed that lifetime cognitive activity moderated the association between slow wave sleep and both episodic memory ($\Delta R^2 = 0.07$, $p < 0.01$) and executive performance ($\Delta R^2 = 0.03$, $p < 0.05$). Thus, while highly cognitively stimulated individuals appear to be able to maintain an efficient cognitive functioning even in the case of low amounts of slow wave sleep, less cognitively stimulated individuals may be more vulnerable to the negative effects of sleep disturbances. Maintaining stimulating cognitive activities throughout life may limit the negative effect of sleep disturbances on cognition in late life and favor successful and healthy aging.

Keywords: sleep, cognition, ageing, cognitive reserve, lifestyle.

Main text

1. Introduction

Advancing age is commonly associated to a decline across a variety of cognitive abilities, such as memory or executive functions (Salthouse, 2010; Harada et al., 2013, for review). Epidemiological studies have identified some important non-modifiable risk factors for cognitive decline and the development of neurodegenerative diseases, such as sex (Miech et al., 2002; Pinares-Garcia et al., 2018, for review), genetic profile (Karch & Goate, 2015; Van Cauwenberghe et al., 2016, for reviews) or history of chronic disease (Schubert et al., 2006; Santos et al., 2017). Besides, studies yielded robust evidence for several potential modifiable lifestyle factors that can directly protect against cognitive decline, such as health practices (diet, alcohol consumption, smoking), physical exercise, engagement in cognitive activities and social relationships (Flicker, 2010; Arenaza-Urquijo et al., 2015, for reviews).

More precisely, the role of physical activity on cognition in ageing has been widely investigated, and many studies reported that exercise, especially aerobic and resistance exercise, might play a protective role against cognitive decline and dementia (Yaffe et al., 2009; Hötting & Röder, 2013; Guure et al., 2017). Indeed, a large number of studies demonstrated that physical activity induces structural brain changes (Voss et al., 2010; Kirk I. Erickson et al., 2011; Fernandes et al., 2018). For instance, some authors showed a positive association between exercise and brain volume (Colcombe et al., 2006), but also a beneficial impact on hippocampal volume, a structure known to be early affected in Alzheimer's disease (AD; Erickson et al., 2011; Nagamatsu et al., 2012), supporting the idea that physical activity induces cell proliferation and synaptic plasticity (Erickson et al., 2013; Mandolesi et al., 2017). In the same vein, other studies raised the hypothesis that engagement in demanding cognitive activities during both current and past years

would be associated with reduced cognitive decline in the elderly (Ghisletta et al., 2006; Wilson et al., 2012; Hughes et al., 2015; Arfanakis et al., 2016), and delay the onset of dementia (Wilson et al., 2007; Wilson et al., 2013; Sattler et al., 2012; Krell-Roesch et al., 2017; Ko et al., 2018). Moreover, studies suggested that engagement in cognitive promotes brain plasticity, resulting in better cognitive functioning (Willis & Schaie, 2009; Phillips, 2017, for reviews). Indeed, neuroimaging studies suggest that cognitive activity may lead to changes in brain structure and function. Thus, studies reported that engagement in diverse cognitive activities that stimulate the brain is associated with regional increases in gray matter volume and white matter integrity (Engvig et al., 2010; Schmidt-Wilcke et al., 2010; Woollett & Maguire, 2011). Moreover, Lyons and colleagues (2018) recently reported that, in cognitively healthy older adults, a high current engagement in cognitive activities was associated with lower amyloid burden and a higher in cerebral glucose metabolism, suggesting that cognitive activity may have a direct beneficial effect on Alzheimers's disease neurodegeneration processes.

The lifestyle factors described above can be included in the concept of cognitive reserve, which has been proposed to explain the ability of an individual to maintain normal cognitive function despite the presence of brain pathology (Stern, 2002, 2009; Cosentino & Stern, 2019, for reviews). Cognitive reserve is a complex construct that is built throughout life, depending on how the brain is stimulated, for example by intellectual or physical activities. Cognitive reserve is classically assessed using indirect measures such as intellectual quotient (IQ) or educational level, the latter being the most widely used proxy of cognitive reserve (Valenzuela & Sachdev, 2006; Kalpouzos et al., 2008; Meng & D'Arcy, 2012; Opdebeeck et al., 2016).

Among factors that are involved in cognitive health, accumulating evidence highlights the role of sleep on brain and cognition. Indeed, some studies reported that poor sleep quality is detrimental to brain structure such as frontal, temporal and parietal cortices and may exacerbate the accumulation of toxic proteins such as the amyloid peptide in the brain (Sexton et al., 2014, 2017; Song et al., 2015). Moreover, sleep quality is of crucial importance for cognitive functioning, especially executive functions and episodic memory (Pace-Schott & Spencer, 2011; Gadie et al., 2017; Wennberg et al., 2017) and may protect from cognitive decline (Rauchs et al., 2013; Scullin & Bliwise, 2015; Cox et al., 2019, for reviews). For instance, epidemiological studies using self-reported sleep measures revealed that short and long sleep duration, poor sleep quality, sleep medication use were associated with poorer cognitive scores and with higher risk of developing AD (Sterniczuk et al., 2013; Virta et al., 2013; Hahn et al., 2014). Sleep loss may also alter synaptic plasticity criticial for memory formation (Tononi & Cirelli, 2014; Raven et al., 2018, for reviews). It is well-established that sleep patterns change with age. Older individuals frequently report difficulties to fall and stay asleep, increased time spent awake throughout the night and daytime sleepiness (Foley et al., 1995; Petit et al., 2004; Harand et al., 2012; Mander et al., 2017, for reviews). Polysomnography studies showed that older adults exhibit poorer sleep efficiency, shorter sleep time and longer sleep latency, associated with an increase in the proportion of lighter sleep stages N1 and N2 and a reduction in the deeper sleep stage (i.e., sleep stage N3, named hereafter slow wave sleep, SWS; Ohayon et al., 2004, 2017; Mander et al., 2017, for reviews). According to these elements and given the multiple functions of sleep in cognition and brain health, preserving sleep quality throughout life appears to be a major issue for successful ageing

Although research has yielded evidence on the association between lifestyle and cognition throughout ageing (Flicker, 2010; Arenaza-Urquijo et al., 2015, for reviews), the potential

effect of lifestyle and cognitive reserve on the relationship between sleep and cognition has been little investigated. In a group of patients with sleep apnea syndrome, Alchanatis et al. (2005) reported that patients with a high cognitive reserve (estimated by IQ) showed similar attention/alertness performance than controls. In contrast, patients with a lower cognitive reserve had poorer performance, suggesting that high intelligence, or more broadly high cognitive reserve, may have a protective effect against sleep apnea-related cognitive deficits. In the same vein, Zimmerman et al. (2012) investigated the relationship between sleep difficulties and cognition in non-demented older adults. They reported that among participants with sleep difficulties, those with lower education had poorer performance on a fluency task than those with higher education. Thus, participants with a high cognitive reserve may be more able to cope efficiently with the deleterious effects of poor sleep quality on cognition. Nevertheless, further investigations are needed, in particular to determine whether lifestyle can also modulate the association between sleep and cognition in older adults. In this context, the present study aimed at exploring the potential moderation effects of both cognitive reserve, reflected by education, and lifestyle factors, including physical activity and engagement in cognitive activities, on the relationship between sleep and cognition in a population of cognitively normal healthy older individuals. Based on existing literature, we first expected that slow wave sleep would be related to episodic memory performance (Mander et al., 2013; Scullin, 2013). Sleep quality may also be associated to executive functions as suggested by sleep deprivation or sleep restriction studies (Killgore, 2010; Lowe et al., 2017). Moreover, studies reported that slow wave sleep may also be involved in executive functions maintenance (Anderson & Horne, 2003; Wilckens et al., 2012, 2014). In addition, we hypothesized that individuals with a low cognitive reserve and little

engagement in physical and/or cognitive activities will be particularly vulnerable to the negative effect of poor sleep quality on memory and executive performance.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

This study is part of the Age-Well randomized controlled trial (RCT) of the Medit-Ageing European project. A detailed description of this project is provided elsewhere (Poisnel et al., 2018). One hundred and twenty-five cognitively unimpaired older adults (45 males, mean age $\pm$ SD: 69.4 $\pm$ 3.9 y, range 65-84 y) were included in this work. Written informed consent was obtained from each participant after a detailed presentation of the study, and the Age-Well RCT was approved by the ethics committee (CPP Nord-Ouest III, Caen; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-A01767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819).

All participants were aged over 65 years old, native French speakers, right-handed, retired for at least one year, had at least 7 years of education and performed within the normal range for age and educational levels on standardized cognitive tests of a neuropsychological diagnostic battery. Exclusion criteria included safety concerns in relation to MRI or PET scanning, evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication that may interfere with cognitive functioning. Participants' characteristics are set out in **Table 1**.

Table 1. Demographic, behavioral and sleep characteristics of participants.

	Participants (n = 125) **M ± SD**
Age (years)	69.4 ± 3.9
Sex ratio (M/F)	45 / 80
Education (years)	13.0 ± 3.1
BMI	26.2 ± 4.3
STAI-B	34.5 ± 7.0
MADRS	1.1 ± 1.3
MMSE	29.0 ± 1.0
Sleep parameters (PSG)	
TST (min)	361.4 ± 63.5
SOL (min)	21.0 ± 13.9
WASO (min)	86.2 ± 47.1
SE (%)	77.2 ± 9.8
N1 (%)	13.4 ± 6.8
N2 (%)	48.3 ± 8.9
SWS (%)	20.0 ± 9.5
REM (%)	18.4 ± 5.3
AHI	25.0 ± 14.7
Cognition composite scores	
Executive functions	0.0 ± 0.7
Episodic memory	0.0 ± 0.7
Lifestyle factors	
Physical activity (MAQ)	6.4 ± 5.0
Cognitive activity (CAQ)	
CAQ Early life (6 - 12 - 18 - 40 years old)	15.4 ± 3.5
CAQ Late life (current period)	17.4 ± 3.2
CAQ Total	15.8 ± 3.2

Note: M = Mean; SD = Standard Deviation; AHI: Apnea-Hypopnea Index; BMI: Body Mass Index; CAQ: Cognitive Activity Questionnaire; MADRS: Mongtomery and Asberg Depression Scale; MAQ: Modifiable Activity Questionnaire; MMSE: Mini-Mental State Examination; N1: Sleep stage 1; N2: Sleep stage 2; PSG: Polysomnography; REM: Rapid-Eye Movement; SE: Sleep Efficiency (time spent asleep / time in bed); SOL: Sleep Onset Latency; STAI-B: State-Trait Anxiety Part B (trait anxiety); SWS: Slow Wave Sleep; TST: Total Sleep Time; WASO: Wake After Sleep Onset.

2.2. Sleep

Participants underwent a polysomnography recording at home using a portable device (Siesta®, Compumedics, Australia). Twenty electrodes were placed over the scalp (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, O1, O2, vertex ground, and a bi-mastoid reference) according to the international 10-20 system, with impedances kept below 5 kΩ. We also recorded an electrooculogram, an electrocardiogram and a chin electromyogram. Respiratory movements, air flow and oxygen saturation were recorded with thoracic and abdominal belts, nasal and oral thermistors and a finger pulse oximeter respectively. Seventy percent of the participants (n = 87 over 125) underwent two PSG recordings, including a habituation night which was not included in the analyses. The remaining 38 participants only had one PSG recording.

The EEG signal was digitalized at a sampling rate of 256 Hz. High-pass and low-pass filters were applied, respectively at 0.3Hz and 35Hz. PSG recordings were manually scored in 30-s epochs following the recommended standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine (Berry et al., 2017) allowing the computation of standard sleep (total sleep time (TST), sleep onset latency (SOL), wake after sleep onset (WASO), sleep efficiency (SE; defined as the ratio between time spent asleep and time in bed), percentage of time spent in each sleep stage (N1, N2, SWS and REM sleep)) and respiratory parameters. Sleep apnea was defined by a ≥90% drop of nasal pressure for at least 10 seconds, whereas sleep hypopnea was characterized by a ≥30% drop of nasal pressure for a minimum of 10 seconds, associated with an arousal or a ≥3% oxygen desaturation. We then calculated the apnea-hypopnea index (AHI), which corresponds to the sum of apneas and hypopneas per hour of sleep. In our population, 74.4% (n = 93) had sleep-disordered breathing defined as AHI ≥15. Daytime sleepiness symptoms assessed using the Epworth Sleepiness Scale score (ESS; Johns, 1991) and poor sleep quality assessed

with the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI; Buysse et al., 1989) were present in 6.4% (ESS>10; n = 8/125) and 36% (PSQI>5; n = 45/125) of the total group. More precisely, among participants with sleep-disordered breathing, 7.5% had severe daytime sleepiness (n = 7/93) and 41.9% had poor sleep quality (39/93).

2.3. Neuropsychological assessment

After inclusion, all subjects underwent a detailed neuropsychological evaluation, encompassing global cognitive functioning using the Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975). Moreover, we selected from the neuropsychological evaluation two cognitive domains of interest: executive functions and episodic memory, which are known to be particularly sensitive to the effects of age. To obtain robust proxies of cognitive abilities and minimise the issue of multiple statistical tests, composite scores were computed for each cognitive domain. Thus, performance on several cognitive tests were z-transformed and averaged as follows. Note that before averaging, Z-scores derived from reaction times and percentages/number of errors were reversed so that increasing values always indicated better performance.

For executive functions, the composite score was composed of the following scores i) time difference between parts B and A divided by the time to perform part A of the Trail Making Test (Tombaugh, 2004), ii) time difference between the interference and naming conditions of the Stroop test (Stroop, 1935), and iii) number of words beginning with “P” in 2 minutes of the Verbal Fluency test (Cardebat et al., 1990).

Concerning episodic memory, we computed the composite score by including i) the memory subscore from the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976), ii) the sum of the five free recalls from the learning trials, short-term and long-term free recalls from the

California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987), and iii) the long-term free recall from the Logical Memory Story of the Wechsler Memory Scale (WMS-IV; Wechsler, 2009).

2.4. Cognitive reserve and lifestyle measures

In order to assess the potential moderators of the relation between sleep and cognition, we collected measures of cognitive reserve and lifestyle. The level of education (assessed as years attending school) was used as a proxy of cognitive reserve. Concerning lifestyle, all participants completed the Modifiable Activity Questionnaire (MAQ; Vuillemin et al., 2000) and the Cognitive Activity Questionnaire (CAQ; Wilson et al., 2007), assessing respectively the degree of involvement in physical and cognitive activities.

Modifiable Activity Questionnaire: This questionnaire allows us to measure the level of physical activity during the past year. A list of common sports and leisure activities was proposed. Participants were asked to indicate the activities they had practiced at least 10 times in their leisure time during the last 12 months, and to provide the frequency and duration of each leisure activity (number of months, times per month or week). We then calculated for each activity a score reflecting the hours per week of leisure-time physical activity during the last 12 months. All activity scores were then summed in order to compute a global estimate of how physically active the participant was during the last year.

Cognitive Activity Questionnaire: This questionnaire consists of 25 items for which the frequency of common cognitively demanding activities, such as going to the museum, reading books or playing games, was recorded across different times of the participant's life: childhood (ages 6 and 12), transition to adulthood (18 years), middle of adulthood (40 years), and current age. Responses were provided on a 5-point frequency scale ranging from 1 (once a year or less) to 5 (every day or almost every day). For each

participant, we calculated a global lifetime cognitive activity score (average over all age periods) and two subscores: early life (average over the age periods 6y, 12y, 18y and 40y) and current (average over the current age period). These different scores were respectively named hereafter CAQ Total, CAQ Early Life and CAQ Late Life (Wilson et al., 2013).

2.5. Statistical analyses

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Science Software (SPSS Statistics) for Windows (V. 25.0). Descriptive statistics (e.g., mean $\pm$ standard deviation (*SD*)) were used to describe the demographic, behavioral and sleep characteristics of the participants.

Before conducting moderation analyses, we assessed the potential association between sleep and cognition by computing partial Pearson's correlations. Then, in order to assess the potential role of cognitive reserve and lifestyle on the association between sleep and cognition, we computed moderation analyses. The PROCESS SPSS macro (model 1) was used to generate bootstrapped confidence intervals of the interaction effects (Hayes, 2018). PROCESS mean-centered predictor variables prior to analyses. The procedure of Hayes for moderation analysis was used for categorical moderator. Sleep measures were considered as independent variables (i.e., predictors), and composite scores of executive functions and episodic memory were considered as dependent variables. Education and lifestyle factors, including physical activity and engagement in cognitive activities, were introduced in each moderation model as moderators (see **Figure 1**). Data were previously checked for outliers (none found), and all analyses were controlled for age, gender and the AHI.

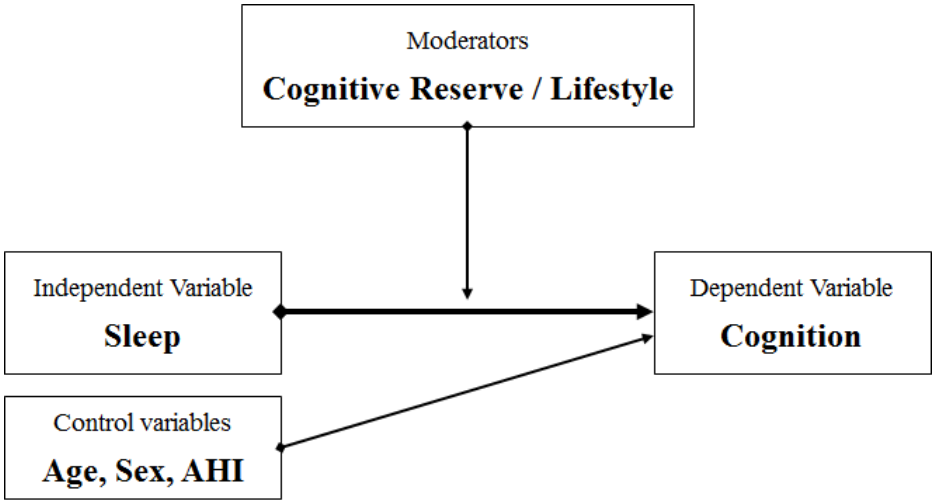

Figure 1. Global conceptual framework of the moderating effect of cognitive reserve and lifestyle on the relationship between sleep and cognition.

3. Results

3.1. Association between sleep and cognition

We first conducted Pearson's correlation analyses between sleep stages and cognitive composite scores. These analyses revealed a positive association between SWS and executive functions ($r = 0.18$, $p = 0.051$). However, we did not show any other association between sleep stages and both episodic memory and executive performance (all p values > 0.1). Considering these results, and even if we did not show any other association between sleep stages and cognition, we conducted moderation analyses to explore the potential moderating effect of cognitive reserve and/or lifestyle on the link between slow wave sleep and cognition.

3.2. Effect of cognitive reserve on the association between sleep and cognition

The first analysis explored whether cognitive reserve moderated the association between SWS and executive functions. The overall model was significant ($F(6, 118) = 4.31$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.18$, see **Table 2**), and education was a significant predictor of executive performance ($p < 0.01$), while only a trend was observed for SWS ($p = 0.089$). However,

education did not moderate the relationship between SWS and executive functions ($\Delta R^2 = 0.0007, \Delta F = 0.10, p > 0.7$).

Then, we assessed whether cognitive reserve moderated the association between SWS and episodic memory. The overall model was significant ($F(6, 118) = 5.08, p < 0.001, R^2 = 0.22$, see **Table 2**), and revealed a trend for the interaction between education and SWS ($\Delta R^2 = 0.02, \Delta F = 3.20, p = 0.076$).

Table 2. Moderation models of slow wave sleep and education predicting executive functions and episodic memory (model 1 of PROCESS macro; N = 125)

	Dependent variables			
	Executive Functions		Episodic Memory	
Predictors	**β**	***SD***	**β**	***SD***
%SWS	0.01 ^{t}	0.007	0.009	0.007
Education	0.40 **	0.12	0.14	0.13
%SWS x Education	-0.005	0.01	- 0.03 ^{t}	0.02
Age	-0.02	0.01	-0.05 **	0.02
Sex	0.18	0.12	0.40 **	0.13
AHI	-0.004	0.004	-0.005	0.004
F (df)	$F(6, 118) = 4.31$ ***		$F(6, 118) = 5.08$ ***	
R^2	0.18		0.21	

Note: SD = Standard Deviation; AHI: Apnea-Hypopnea Index; SWS: Slow Wave Sleep; ^{t} *p < 0.1; ** p < 0.01; *** p < 0.001.*

3.3. Effect of lifestyle on the association between sleep and cognition

We then tested whether lifestyle factors (i.e., physical exercise and engagement in cognitive activities) moderated the relationship between sleep and cognition.

Moderating effect of physical activity: The two following analyses assessed the potential moderating effect of exercise on the association between SWS and cognition. Our results indicated that, for the prediction of executive functions, the overall model was significant ($F(6, 118) = 2.16, p = 0.052, R^2 = 0.10$, see **Table 3**). However, our results

indicated that physical exercise did not moderate the association SWS and executive functions ($\Delta R^2 = 0.002$, $\Delta F = 0.29$, $p > 0.5$).

Concerning episodic memory, the overall model was statistically significant ($F(6, 118) = 4.37$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.18$, see **Table 3**), but the interaction between SWS and physical activity was not significant ($\Delta R^2 = 0.0007$, $\Delta F = 0.10$, $p > 0.7$).

Table 3. Moderation models of slow wave sleep and physical activity (MAQ) predicting executive functions and episodic memory (model 1 of PROCESS macro; N = 125)

	Dependent variables			
	Executive Functions		Episodic Memory	
Predictors	β	*SD*	β	*SD*
%SWS	0.01 ^{t}	0.007	0.007	0.007
MAQ	0.006	0.01	-0.0009	0.01
%SWS x MAQ	0.0008	0.001	-0.0005	-0.002
Age	- 0.03 ^{t}	0.02	-0.05 **	0.02
Sex	0.13	0.13	0.39 **	0.13
AHI	-0.003	0.004	-0.003	0.004
F (df)	$F(6, 118) = 2.16$ *		$F(6, 118) = 4.37$ ***	
R^2	0.10		0.18	

Note: SD = Standard Deviation; AHI: Apnea-Hypopnea Index; Modifiable Activity Questionnaire ; SWS : Slow Wave Sleep; ^{t} *$p < 0.1$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.*

Moderating effect of lifetime cognitive activity: We conducted similar analyses to assess the moderating effect of engagement in cognitive activities on the relationship between sleep and cognition. Our findings indicated that, for the prediction of both executive functions and episodic memory, the two overall models were statistically significant (for executive functions: $F(6, 118) = 4.45$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.18$; for episodic memory: $F(6, 118) = 6.81$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.26$ respectively, see the upper part of **Table 4**).

Table 4. Moderation models of slow wave sleep and lifetime cognitive activity (CAQ Total) predicting executive functions and episodic memory (model 1 of PROCESS macro; N = 125)

Predictors	Dependent variable			
	Executive Functions		Episodic Memory	
	β	*SD*	β	*SD*
%SWS	0.01 ^{t}	0.006	0.008	0.007
CAQ Total	0.05 **	0.02	0.02	0.02
%SWS x CAQ Total	-0.004 *	0.002	-0.007 **	0.002
Age	-0.03 *	0.01	-0.05 **	0.02
Sex	0.19	0.12	0.42 **	0.12
AHI	-0.004	0.004	-0.003	0.004
F (df)	$F(6, 118) = 4.45$ ***		$F(6, 118) = 6.81$ ***	
R^2	0,18		0.26	

Levels of CAQ Total	β	*SD*	95% CI		β	*SD*	95% CI	
			LL	*UL*			*LL*	*UL*
Low (Mean -1·SD)	0.02 *	0.01	0.006	0.04	0.03 **	0.01	0.01	0.05
Average (mean)	0.01 ^{t}	0.006	-0.0006	0.02	0.008	0.007	-0.005	0.02
High (Mean +1·SD)	-0.001	0.008	-0.02	0.02	-0.01	0.009	-0.03	0.003

Note: SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval; LL = Lower Limit; UL = Upper Limit; AHI: Apnea-Hypopnea Index; CAQ: Cognitive Activity Questionnaire; SWS : Slow Wave Sleep; ^{t} $p < 0.1$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.*

Moderation analyses showed a significant interaction between time spent in SWS and engagement in cognitive activities throughout life on both executive functions ($\Delta R^2 = 0.03$, $\Delta F = 4.08$, $p < 0.05$) and episodic memory ($\Delta R^2 = 0.07$, $\Delta F = 11.23$, $p < 0.01$).

The interactions were probed by testing the conditional effects of time spent in SWS at three levels of engagement in cognitive activities during life (one standard deviation below the mean, at the mean, and one standard deviation above the mean). As shown in **Table 4**, at high levels of lifetime cognitive activity, SWS did not predict neither executive functions nor episodic memory performance ($p > 0.8$ and $p > 0.1$ respectively), indicating that even in the case of low amounts of SWS, participants highly engaged in cognitive

activities can maintain a good level of performance on executive and episodic memory tasks. However, SWS was significantly related to cognitive performance when engagement in cognitive activities throughout life was one standard deviation below the mean (i.e., low lifetime cognitive activity, $\beta = 0.02$, $p < 0.05$, 95% CI [0.006, 0.04] for executive functions and ($\beta = 0.03$, $p < 0.01$, 95% CI [0.01, 0.05] for episodic memory). Moreover, for executive functions only, at moderate levels of CAQ Total, SWS tended to predict cognition ($\beta = 0.01$, $p = 0.062$, 95% CI [-0.0006, 0.02]). Thus, these results suggest that, in participants with low CAQ Total score, SWS plays a role for the maintenance of cognitive performance, and low amounts of SWS may lead to poorer executive and memory performance. **Figures 2** and **3** illustrate the moderation effect of engagement in cognitive activities throughout life, respectively for executive functions and episodic memory.

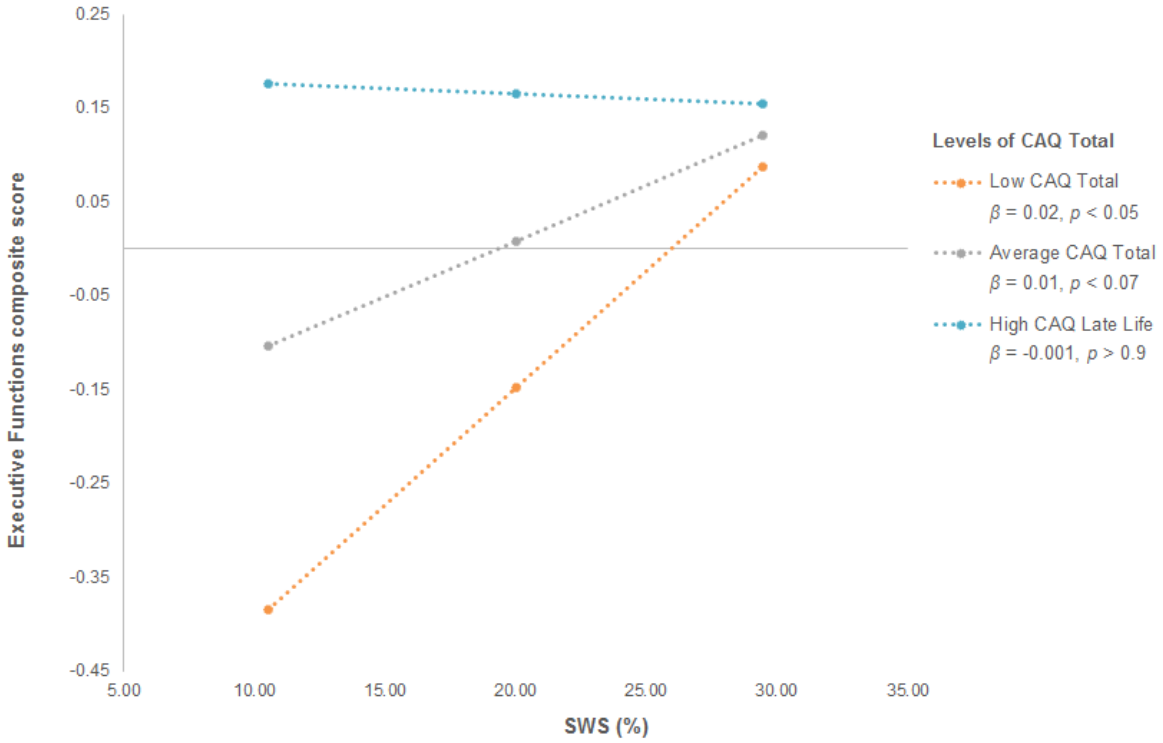

Figure 2. Relationship between slow wave sleep (SWS) and performance on executive tasks at low, moderate and high levels of engagement in cognitive activities throughout life (model 1 of PROCESS macro; n = 125).

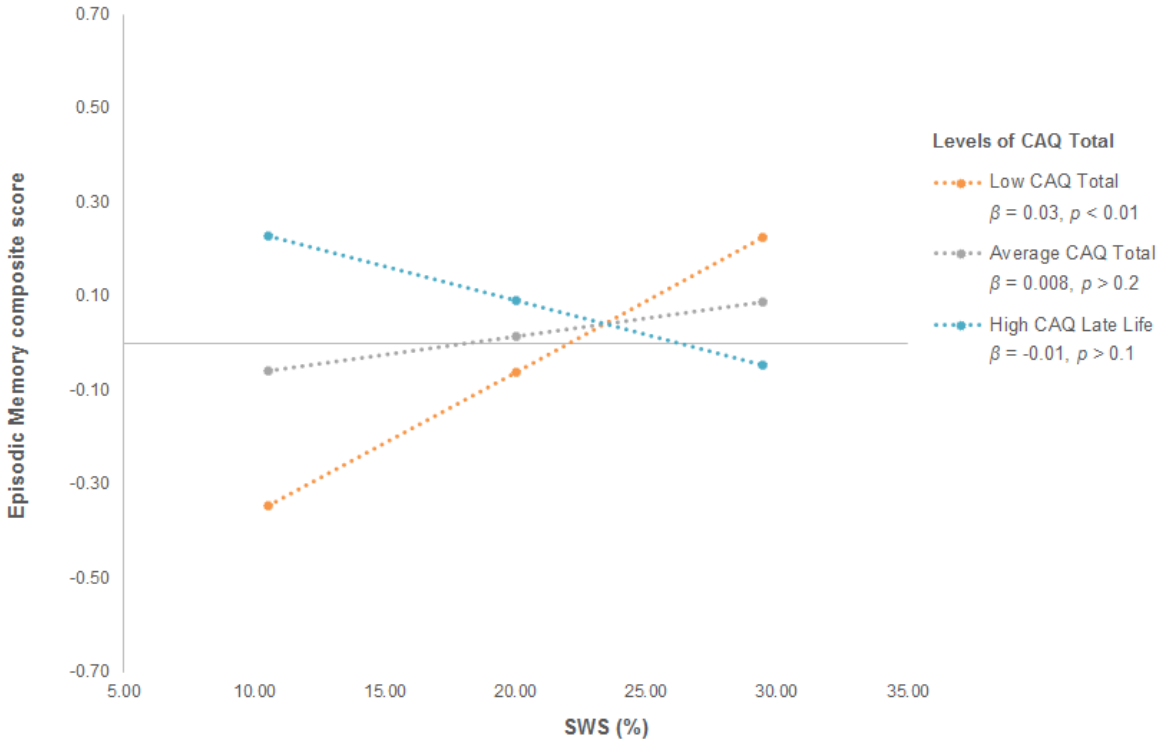

Figure 3. Relationship between slow wave sleep (SWS) and episodic memory performance at low, moderate and high levels of engagement in cognitive activities throughout life (model 1 of PROCESS macro; n = 125).

3.4. Effect of engagement in cognitive activities during early life and late life

The previous analyses revealed that lifetime engagement in cognitive activities was a moderator of the relationship between slow wave sleep and both executive functions and episodic memory. In order to determine which time period subserves this effect, we conducted further moderation analyses for each subscore of the cognitive activity questionnaire (i.e., CAQ Early Life and CAQ Late Life).

CAQ Early Life: We first assessed whether engagement in cognitive activities during early life (i.e., age periods 6y, 12y, 18y and 40y) was a moderator of the relationship between slow wave sleep and cognition. This analysis revealed that the overall model was statistically significant for the prediction of both executive functions

($F(6, 118) = 4.32$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.18$) and episodic memory ($F(6, 118) = 6.62$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.25$, see the upper part of **Table 5**).

Table 5. Moderation models of slow wave sleep and engagement in cognitive activity during early life (CAQ Early Life) predicting executive functions and episodic memory (model 1 of PROCESS macro; N = 125)

	Dependent variables			
	Executive Functions		Episodic Memory	
Predictors	β	*SD*	β	*SD*
%SWS	0.01 ^{t}	0.006	0.009	0.007
CAQ Early Life	0.04 **	0.02	0.02	0.02
%SWS x CAQ Early Life	-0.004 **	0.002	-0.006 **	0.002
Age	-0.03 *	0.01	-0.05 **	0.02
Sex	0.18	0.12	0.41 **	0.12
AHI	-0.004	0.004	-0.003	0.004
F (df)	$F(6, 118) = 4.30$ ***		$F(6, 118) = 6.62$ ***	
R^2	0,18		0.25	

Levels of CAQ Early Life	β	*SD*	95% CI		β	*SD*	95% CI	
			LL	*UL*			*LL*	*UL*
Low (Mean -1·SD)	0.03 **	0.01	0.007	0.05	0.03 **	0.01	0.01	0.05
Average (mean)	0.01 ^{t}	0.006	-0.0003	0.02	0.008	0.007	-0.005	0.02
High (Mean +1·SD)	-0.002	0.009	-0.02	0.02	-0.01	0.009	-0.03	0.003

Note: SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval; LL = Lower Limit; UL = Upper Limit; AHI: Apnea-Hypopnea Index; CAQ: Cognitive Activity Questionnaire; SWS: Slow Wave Sleep; ^{t} *$p < 0.1$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.*

Moderation analyses showed a significant interaction between time spent in SWS and early life cognitive activity on executive functions ($\Delta R^2 = 0.03$, $\Delta F = 4.49$, $p < 0.05$) and episodic memory ($\Delta R^2 = 0.07$, $\Delta F = 11.07$, $p < 0.01$). More precisely, as shown in **Table 5**, at a moderate level of cognitive engagement during early life, SWS tended to predict performance on executive tasks ($\beta = 0.01$, $p = 0.055$, 95% CI [-0.003, 0.02]) but not episodic memory. At high levels of CAQ Early Life, SWS did not predict neither executive functions nor episodic memory performance ($p > 0.8$ and $p > 0.1$ respectively), indicating

that participants can maintain an efficient cognitive functioning even in the case of low amounts of SWS (**Figures 4** and **5**). Finally, we found that SWS was significantly related to executive functions when early life cognitive activity was one standard deviation below the mean (i.e., low CAQ Early Life, $\beta = 0.03$, $p < 0.01$, 95% CI [0.007, 0.05]). Similar results were found for episodic memory performance ($\beta = 0.03$, $p < 0.01$, 95% CI [0.01, 0.05]). Thus, these results suggest that for individuals who were less engaged in cognitive activities during early life, low amounts of SWS were associated to poor cognitive performance.

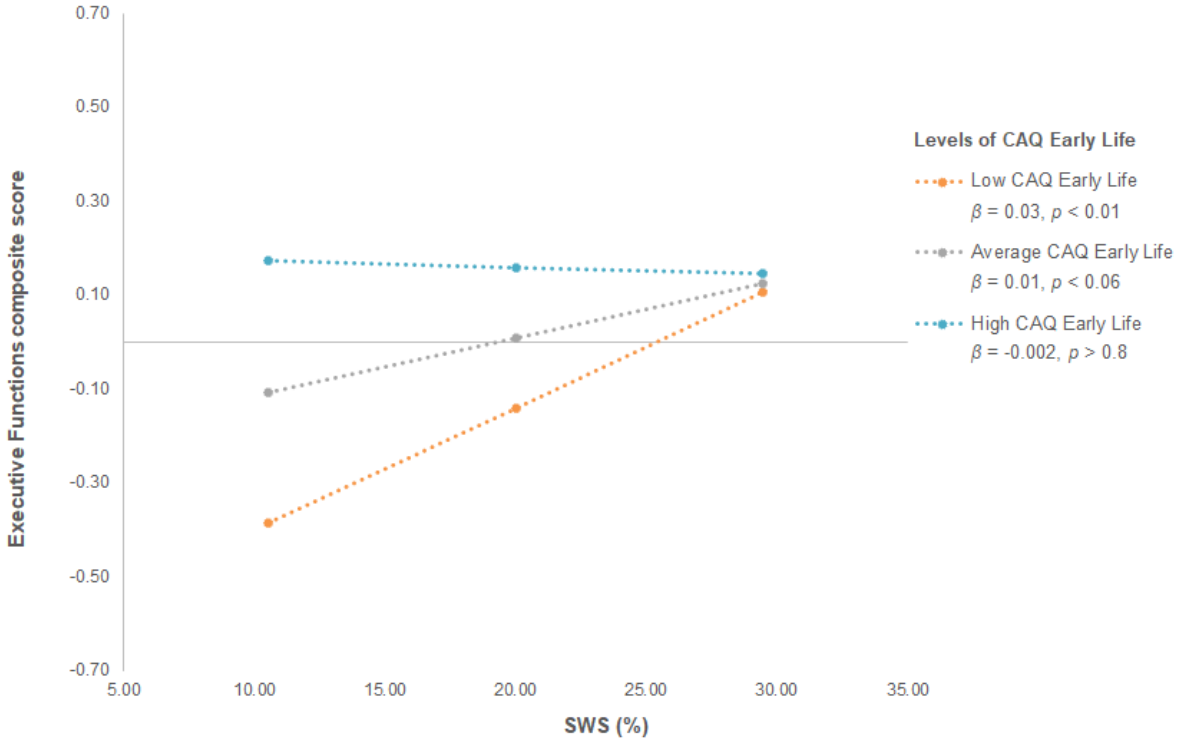

Figure 4. Relationship between slow wave sleep (SWS) and executive performance at low, moderate and high levels of engagement in cognitive activities during early life (model 1 of PROCESS macro; n = 125).

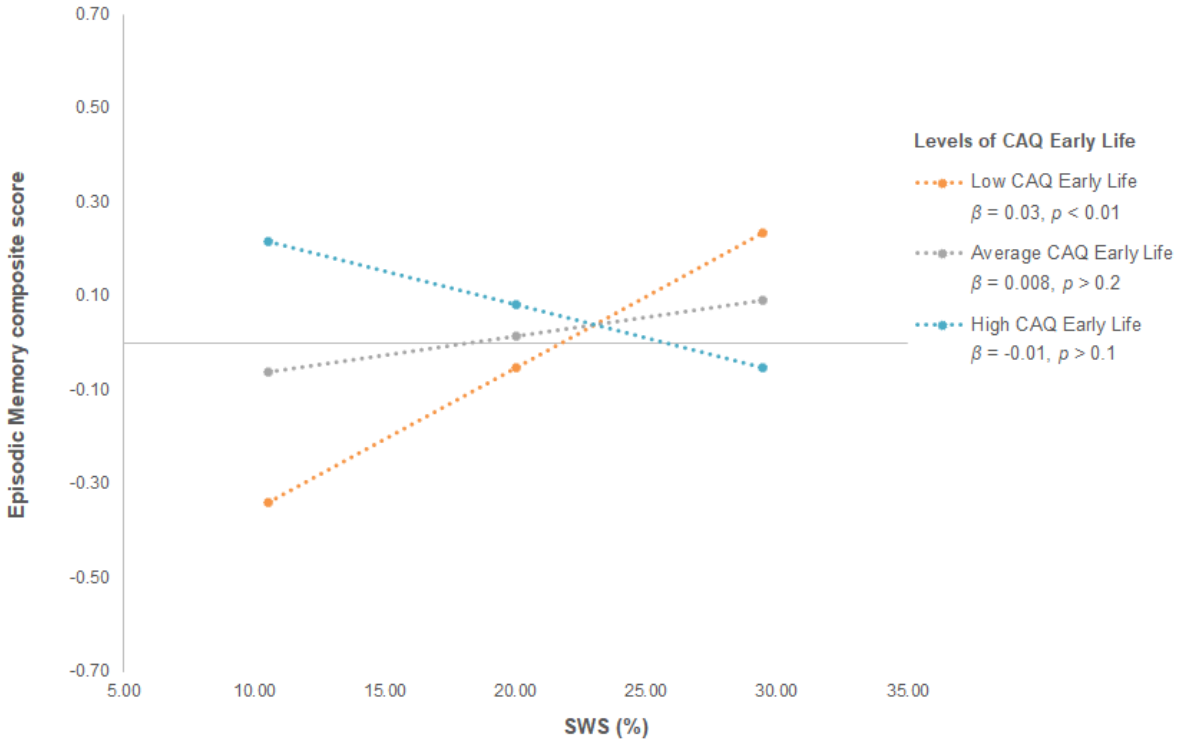

Figure 5. Relationship between slow wave sleep (SWS) and episodic memory performance at low, moderate and high levels of engagement in cognitive activities during early life (model 1 of PROCESS macro; n = 125).

CAQ Late Life: We finally assessed whether engagement in late life cognitive activities (i.e., current period) moderated or not the association between slow wave sleep and cognition. This analysis revealed that the overall model was statistically significant for the prediction of both executive functions ($F(6, 118) = 3.75$, $p < 0.01$, $R^2 = 0.16$) and episodic memory ($F(6, 118) = 6.20$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.24$, see the upper part of **Table 6**).

Table 6. Moderation models of slow wave sleep and engagement in late life cognitive activity (CAQ Late Life) predicting executive functions and episodic memory (model 1 of PROCESS macro; N = 125)

	Dependent variables			
	Executive Functions		Episodic Memory	
Predictors	β	*SD*	β	*SD*
%SWS	0.01 t	0.006	0.006	0.007
CAQ Late Life	0.05 *	0.02	0.04 t	0.02
%SWS x CAQ Late Life	-0.002	0.002	-0.005 **	0.002
Age	-0.03 t	0.01	-0.05 ***	0.02
Sex	0.20	0.12	0.43 ***	0.13
AHI	-0.004	0.004	-0.005	0.004
F (df)	$F(6, 118) = 3.75$ **		$F(6, 118) = 6.20$ ***	
R^2	0.16		0.24	

Levels of CAQ Late Life	β	*SD*	95% CI		β	*SD*	95% CI	
			LL	*UL*			*LL*	*UL*
Low (Mean -1·SD)	-	-	-	-	0.02 **	0.01	0.002	0.04
Average (mean)	-	-	-	-	0.006	0.007	-0.007	0.02
High (Mean +1·SD)	-	-	-	-	-0.01	0.009	-0.03	0.008

Note: SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval; LL = Lower Limit; UL = Upper Limit; AHI: Apnea-Hypopnea Index; CAQ: Cognitive Activity Questionnaire; SWS: Slow Wave Sleep; t *p < 0.1; * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.*

Moderation analyses showed a significant interaction between time spent in SWS and engagement in cognitive activities during the current period on episodic memory ($\Delta R^2 = 0.04$, $\Delta F = 5.43$, $p < 0.05$). However, the moderation of CAQ Late Life on the association between SWS and executive functions was not significant ($\Delta R^2 = 0.01, \Delta F = 1.48, p > 0.2$).

When looking at main effects, we found that late life cognitive activity was a predictor of executive functions ($p < 0.05$), while SWS and age approached the significance threshold ($p = 0.079$ and $p = 0.055$ respectively).

When probing the interaction between late life cognitive activity and SWS, we showed for low levels of CAQ Late Life that SWS was positively correlated to episodic memory

performance ($\beta = 0.02$, $p < 0.05$, 95% CI [0.002, 0.04], see lower part of **Table 6** and **Figure 6**). However, for moderate and high levels of CAQ Late Life, the effect was not significant ($p > 0.2$; **Figure 6**). Thus, while highly cognitively stimulated individuals are able to maintain good episodic memory performance whatever the amount of SWS, those who were less engaged in cognitive activities may be more vulnerable to sleep disturbances.

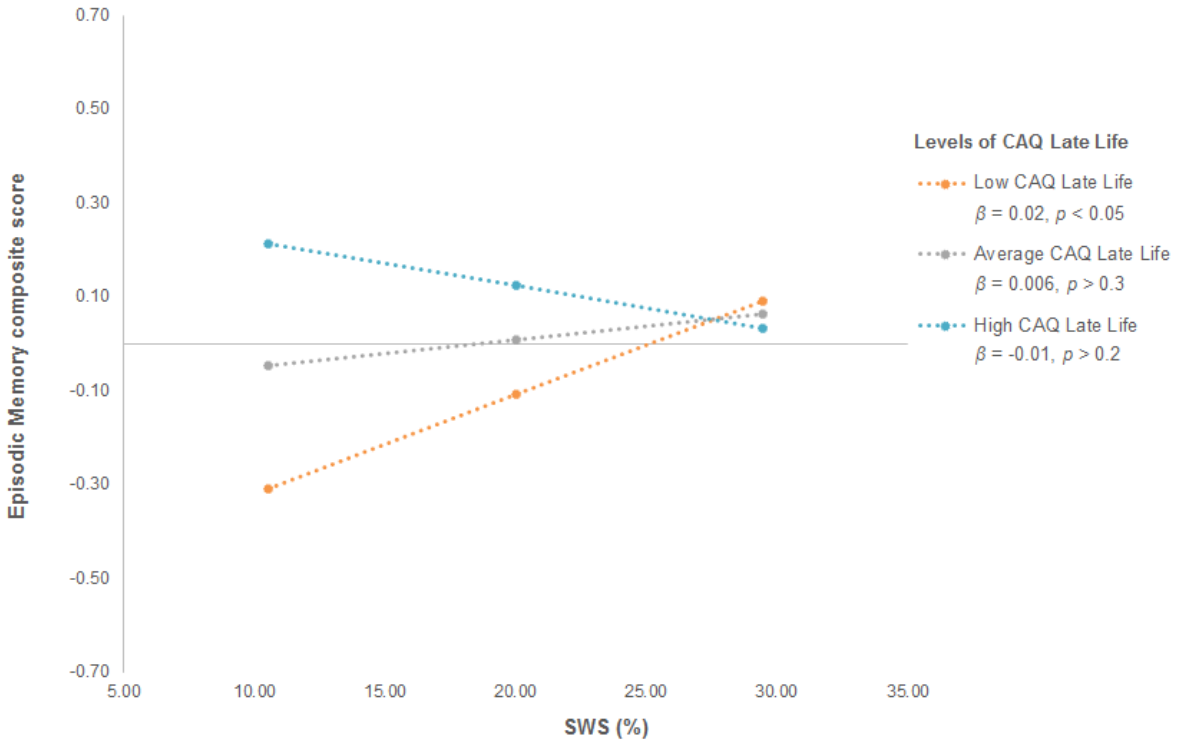

Figure 7. Relationship between slow wave sleep (SWS) and episodic memory performance at low, moderate and high levels of engagement in cognitive activities during late life (model 1 of PROCESS macro; n = 125).

4. Discussion

This study aimed at exploring the potential moderating effects of both cognitive reserve and lifestyle on the association between sleep and cognition, focusing more particularly on executive functions and episodic memory. Contrary to our hypothesis, we observed that education level did not moderate the association between slow wave sleep and cognition. Education is one of the most commonly used proxies of cognitive reserve (Valenzuela & Sachdev, 2006; Roe et al., 2008; Jones et al., 2011; Chapko et al., 2016). However, this single measure may not fully reflect the multifaceted concept of cognitive reserve. Indeed, cognitive reserve is a complex construct built from lifetime experiences and stimulations throughout life, including education, occupational attainment, physical and leisure activities, engagement in cognitive activities and/or premorbid intelligence (Stern, 2009, 2012; Jones et al., 2011; Cosentino & Stern, 2019, for reviews). Thus, education *per se* is probably not sufficient to reflect cognitive reserve, explaining, at least in part, the absence of moderating effect on the association between sleep and cognition. It would be interesting to integrate, in future studies, multiple indicators such as socioeconomic status, leisure activities or lifetime cognitive activity, to create a robust composite score that approaches as finely as possible cognitive reserve (Kartschmit et al., 2019, for review).

We also assessed the potential moderating effect of two lifestyle factors, physical and cognitive activity, on the relationship between sleep and cognition. Several studies showed that people with greater physical activity report sleeping better than more sedentary people (Youngstedt, 2005; Ensrud et al., 2009; Chennaoui et al., 2015; Kredlow et al., 2015; Wang & Boros, 2019, for reviews). This positive effect of physical exercise on sleep quality has also been reported in older adults (Akbari et al., 2014; Hartescu et al., 2015). Moreover, as described previously, sleep plays a crucial role in cognitive

functioning, and age-related changes in sleep quality may lead to cognitive impairments (Blackwell et al., 2014; Gadie et al., 2017). Given the links between sleep and cognition on one hand, and between physical activity and sleep on the other hand, it seems likely that physical activity enhances cognition by improving sleep quality. Contrary to our expectations, we did not find any moderating effect of current physical activity on the association between sleep and cognition in older adults. Our results stand at odds with those reported by Wilckens et al. (2018) revealing that sleep efficiency mediated the relationship between physical activity and executive control. However, a recent study showed that physical activity was not related to sleep quality, and that physical activity and sleep were independently associated with cognitive functioning in older adults (Falck et al., 2018). As this issue has been little investigated in the literature, further work is needed to better understand the potential role of physical exercise on the sleep / cognition association. Indeed, the effect of physical activity on cognition may depend on the type and intensity of exercise, and robust literature demonstrated that chronic aerobic exercise is associated with structural and functional changes, with an improvement in cognitive functions (Colcombe et al., 2006; Hillman et al., 2008; Erickson et al., 2011; Mandolesi et al., 2017, 2018). The questionnaire used in the present study assessed global physical activity, but did not specifically address the type of exercise (aerobic vs anaerobic). Moreover, we do not exclude the possibility that self-reported data of physical activity would be discrepant from objective measures. Thus, it would be interesting to explore more precisely the nature and intensity of physical activity, and to cover a longer period to assess if exercise during different life periods could interact with sleep and cognition at an advanced age (Hupin et al., 2015; Garfield et al., 2016; Gopinath et al., 2018). Moreover, adding objective tools for the measurement of physical activity, such as accelerometers, would provide more reliable data of physical activity levels.

On the other hand, we observed that engagement in cognitive activity throughout life (reflected by the CAQ Total score) moderated the relation between slow wave sleep and cognition in older age. More precisely, we showed that 1) engagement in cognitive activities during midlife interacted with slow wave sleep for the prediction of both executive functions and episodic memory, and 2) early and late life cognitive activity moderated the association between slow wave sleep and episodic memory. For older individuals who were less engaged in cognitive activities throughout life, slow wave sleep was positively related to executive functions and episodic memory performance. Thus, low levels of slow wave sleep were associated to poor cognitive performance. By contrast, for highly cognitively stimulated individuals, slow wave sleep was not related to executive functions and episodic memory. Thus, highly stimulated participants were able to maintain good performance, even with low amounts of slow wave sleep. As highlighted by other studies (Wilson et al., 2013; Vemuri et al., 2014; Dekhtyar et al., 2016; Ko et al., 2018; Najar et al., 2019), our findings suggest that cognitive stimulations and leisure activities throughout life may be related to better cognitive functioning in older age. Moreover, we showed that slow wave sleep is associated with cognitive performance only in individuals with lower cognitive stimulation. Thus, while highly cognitively stimulated individuals appear to be able to maintain an efficient cognitive functioning even in the case of sleep disturbances affecting the amount of slow wave sleep, less cognitively stimulated individuals may be more vulnerable to the negative effects of such sleep changes.

Surprisingly, while engagement in cognitive activities during all life periods moderates the association between slow wave sleep and episodic memory, we revealed that late life cognitive engagement did not interact with slow wave sleep for the prediction of executive functions. Different explanations can be proposed to explain this lack of results.

Indeed, compared to the current period, midlife was extremely cognitively stimulating, especially due to occupation (complexity, novelty, learning), which may lead to an increase in a number of skills, such as attention, organizing, planning or prioritizing. Moreover, executive functioning is part of fluid intelligence, an ability used to solve novel reasoning problems, and which is correlated with a number of important skills, such as comprehension, problem solving and learning (Salthouse, 2008; Duncan et al., 2017 for reviews). Studies reported a causal effect of retirement on cognitive abilities, such as memory, orientation or processing speed (Rohwedder & Willis, 2010; Bonsang et al., 2012; Mazzonna & Peracchi, 2012), but also on fluid cognitive abilities (Meng et al., 2017, for review). Furthermore, our results could be explained by the "use it or lose it" hypothesis, suggesting that without regular stimulations, a lack of activity may accelerate cognitive decline or even the onset of dementia (Hultsch et al., 1999; Xue et al., 2018). Given these observations, we can hypothesize that older adults may have changed their behavior at the time of retirement, due to a decrease in cognitively demanding situations. Nevertheless, we must acknowledge that these points are speculative and require further investigations.

The main strength of the present study is the assessment of objective sleep parameters using polysomnography in a large sample of healthy older adults, allowing to examine the potential moderating effect of cognitive reserve and lifestyle factors on the association between slow wave sleep and cognition. Moreover, the availability of questionnaires for the evaluation of physical activity and engagement in cognitive activities at different periods of life constitutes another strength of this work, which allowed us to explore the role of different lifestyle factors on the association between sleep and cognition. Nevertheless, our work presents some limitations. As mentioned above, the use of educational levels as a unique proxy of cognitive reserve does not appear sufficient to

reflect the complexity of this concept. Further studies should integrate multiple indicators, such as occupational complexity and engagement in leisure activities, in order to compute a more robust composite score of cognitive reserve. It would also be interesting to assess whether engagement in physical exercise, characterized according to type (aerobic/anaerobic) and intensity, during different periods of life could interact with sleep at an advanced age. Finally, although our participants performed well in memory tests, we acknowledge that self-reported data may be biased by a poor estimation or a lack in introspective ability or remembering.

To conclude, our results revealed that slow wave sleep was positively associated with cognition, especially with episodic memory and executive functions, and that the sleep-cognition association was modulated by engagement in intellectual activities throughout life. Thus, individuals who were strongly engaged in cognitive activities during their life, and especially during midlife, were more able to maintain good performance despite objective changes in sleep architecture. These results highlight the importance of a stimulating lifestyle to favor successful ageing. Further studies are needed now to determine whether, for people with low engagement in cognitive or leisure activities during midlife, modifying in late life their lifestyle may help to prevent cognitive decline and reduce the risk of dementia.

5. Acknowledgments

The authors are grateful to Alison Mary, Franck Doidy, Sébastien Polvent, Nicolas Ouhlaj, Aurélia Cognet and Clarisse Gaubert for their help with recruitment and data acquisition or administrative support. We acknowledge the members of the Medit-Ageing Research Group, and all the participants of the study for their contribution.

6. Fundings

The Age-Well RCT is part of the Medit-Ageing project funded through the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement N°667696), Inserm, Region Normandie, and Fondation d'entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur. Complementary funding sources were obtained from the Fondation LECMA-Vaincre Alzheimer (grant n°13732), Fondation Thérèse et René Planiol, Fonds Européen de Développement Régional (FEDER), Région Basse-Normandie, and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Funding sources were not involved in the study design, data acquisition, analysis, interpretation or manuscript writing.

7. References

Akbari Kamrani, A. A., Shams, A., Shamsipour Dehkordi, P., & Mohajeri, R. (2014). The effect of low and moderate intensity aerobic exercises on sleep quality in men older adults. Pakistan Journal of Medical Sciences, 30(2), 417–421.

Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., Amfilochiou, A., Dionellis, G., & Orphanidou, D. (2005). Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: An implication of cognitive reserve theory. Journal of Sleep Research, 14(1), 69–75.

Anderson, C., & Horne, J. A. (2003). Prefrontal cortex: Links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. Psychophysiology, 40(3), 349–357.

Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: Moving towards preclinical Alzheimer's disease. Frontiers in Aging Neuroscience, 7.

Arfanakis, K., Wilson, R. S., Barth, C. M., Capuano, A. W., Vasireddi, A., Zhang, S., Fleischman, D. A., & Bennett, D. A. (2016). Cognitive activity, cognitive function, and brain diffusion characteristics in old age. Brain Imaging and Behavior, 10(2), 455–463.

Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 13(5), 665–666.

Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Song, Y., Stone, K. L., a Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. (2014). Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: The MrOS sleep study. Sleep, 37(4), 655–663.

Bonsang, E., Adam, S., & Perelman, S. (2012). Does retirement affect cognitive functioning? Journal of Health Economics, 31(3), 490–501.

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

Chapko, D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Whalley, L. J., Black, C., & Murray, A. D. (2016). Late-life deficits in cognitive, physical and emotional functions, childhood intelligence and occupational profile: A life-course examination of the Aberdeen 1936 Birth Cohort (ABC1936). Age and Ageing, 45(4), 486–493.

Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F., & Léger, D. (2015). Sleep and exercise: A reciprocal issue? Sleep Medicine Reviews, 20, 59–72.

Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L. & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 61(11), 1166–1170.

Cosentino, S., & Stern, Y. (2019). Consideration of Cognitive Reserve. In L. D. Ravdin & H. L. Katzen (Eds.), Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia (pp. 11–23).

Cox, S. R., Ritchie, S. J., Allerhand, M., Hagenaars, S. P., Radakovic, R., Breen, D. P., Davies, G., Riha, R. L., Harris, S. E., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2019). Sleep and cognitive aging in the eighth decade of life. Sleep, 42(4).

Dekhtyar, S., Wang, H.-X., Fratiglioni, L., & Herlitz, A. (2016). Childhood school performance, education and occupational complexity: A life-course study of dementia in the Kungsholmen Project. International Journal of Epidemiology, 45(4), 1207–1215.

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1987.

Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. NeuroImage, 52(4), 1667–1676.

Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Cawthon, P. M., Fink, H. A., Taylor, B. C., Cauley, J. A., Dam, T. T., Marshall, L. M., Orwoll, E. S., & Cummings, S. R. (2009). A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures and Mortality in Older Men. Journal of the American Geriatrics Society, 57(3), 492–498.

Erickson, K. I., Gildengers, A. G., & Butters, M. A. (2013). Physical activity and brain plasticity in late adulthood. Dialogues in Clinical Neuroscience, 15(1), 99–108.

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(7), 3017–3022.

Falck, R. S., Best, J. R., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2018). The Independent Associations of Physical Activity and Sleep with Cognitive Function in Older Adults. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 63(4),

Fernandes, R. M., Correa, M. G., dos Santos, M. A. R., Almeida, A. P. C. P. S. C., Fagundes, N. C. F., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2018). The Effects of Moderate Physical Exercise on Adult Cognition: A Systematic Review. Frontiers in Physiology, 9.

Flicker, L. (2010). Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 20(3), 803–811.

Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. Sleep, 18(6), 425–432.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 12(3), 189–198.

Gadie, A., Shafto, M., Leng, Y., & Kievit, R. A. (2017). How are age-related differences in sleep quality associated with health outcomes? An epidemiological investigation in a UK cohort of 2406 adults. BMJ Open, 7(7).

Garfield, V., Llewellyn, C. H., & Kumari, M. (2016). The relationship between physical activity, sleep duration and depressive symptoms in older adults: The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). Preventive Medicine Reports, 4, 512–516.

Ghisletta, P., Bickel, J.-F., & Lövdén, M. (2006). Does activity engagement protect against cognitive decline in old age? Methodological and analytical considerations. The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 61(5), P253-261.

Gopinath, B., Kifley, A., Flood, V. M., & Mitchell, P. (2018). Physical Activity as a Determinant of Successful Aging over Ten Years. Scientific Reports, 8(1), 1–5.

Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. BioMed Research International, 2017.

Hahn, E. A., Wang, H.-X., Andel, R., & Fratiglioni, L. (2014). A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 22(11), 1262–1271.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. Clinics in Geriatric Medicine, 29(4), 737–752.

Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., Guénolé, F., Desgranges, B., Eustache, F., & Rauchs, G. (2012). How Aging Affects Sleep-Dependent Memory Consolidation? Frontiers in Neurology, 3.

Hartescu, I., Morgan, K., & Stevinson, C. D. (2015). Increased physical activity improves sleep and mood outcomes in inactive people with insomnia: A randomized controlled trial. Journal of Sleep Research, 24(5), 526–534.

Hayes, A. F. (2018) Partial, conditional, and moderated moderated mediation: Quantification, inference, and interpretation, Communication Monographs, 85:1, 4-40

Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. Nature Reviews. Neuroscience, 9(1), 58–65.

Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37(9 Pt B), 2243–2257.

Hughes, T. F., Becker, J. T., Lee, C.-W., Chang, C.-C. H., & Ganguli, M. (2015). Independent and combined effects of cognitive and physical activity on incident MCI. Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association, 11(11), 1377–1384.

Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? Psychology and Aging, 14(2), 245–263.

Hupin, D., Roche, F., Gremeaux, V., Chatard, J.-C., Oriol, M., Gaspoz, J.-M., Barthélémy, J. C., & Edouard, P. (2015). Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: A systematic review and meta-analysis. British Journal of Sports Medicine, 49(19), 1262–1267.

Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 17(4), 593–601.

Kalpouzos, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer. Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillissement, 6(2), 97–105.

Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. Biological Psychiatry, 77(1), 43–51.

Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. PLoS ONE, 14(8).

Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. Progress in Brain Research, 185, 105–129.

Ko, K., Byun, M. S., Yi, D., Lee, J. H., Kim, C. H., & Lee, D. Y. (2018). Early-Life Cognitive Activity Is Related to Reduced Neurodegeneration in Alzheimer Signature Regions in Late Life. Frontiers in Aging Neuroscience, 10.

Kredlow, M. A., Capozzoli, M. C., Hearon, B. A., Calkins, A. W., & Otto, M. W. (2015). The effects of physical activity on sleep: A meta-analytic review. Journal of Behavioral Medicine, 38(3), 427–449.

Krell-Roesch, J., Vemuri, P., Pink, A., Roberts, R. O., Stokin, G. B., Mielke, M. M., Christianson, T. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Kremers, W. K., & Geda, Y. (2017). Association Between Mentally Stimulating Activities in Late Life and the Outcome of Incident Mild Cognitive Impairment, With an Analysis of the APOE ε4 Genotype. JAMA Neurology, 74(3), 332–338.

Lowe, C. J., Safati, A., & Hall, P. A. (2017). The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 80, 586–604.

Lyons, C. E., Tudorascu, D., Snitz, B. E., Price, J., Aizenstein, H., Lopez, O., Laymon, C., Minhas, D., Kamboh, I., Mathis, C., Klunk, W., & Cohen, A. D. (2018). The Relationship of Current Cognitive Activity to Brain Amyloid Burden and Glucose Metabolism. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 26(9), 977–984.

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves, and impaired hippocampal-dependent memory in aging. Nature Neuroscience, 16(3), 357–364.

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. Neuron, 94(1), 19–36.

Mandolesi, L., Gelfo, F., Serra, L., Montuori, S., Polverino, A., Curcio, G., & Sorrentino, G. (2017). Environmental Factors Promoting Neural Plasticity: Insights from Animal and Human Studies. Neural Plasticity, 2017.

Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. Frontiers in Psychology, 9.

Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Grune, Stratton, editors. Geriatric Psychiatry. New york: 1976. pp. 77–121.

Mazzonna, F., & Peracchi, F. (2012). Aging, Cognitive Abilities and Retirement. European Economic Review, 56.

Meng, A., Nexø, M. A., & Borg, V. (2017). The impact of retirement on age related cognitive decline – a systematic review. BMC Geriatrics, 17(1), 160.

Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. PLoS ONE, 7(6).

Miech, R. A., Breitner, J. C. S., Zandi, P. P., Khachaturian, A. S., Anthony, J. C., & Mayer, L. (2002). Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. Neurology, 58(2), 209–218.

Nagamatsu, L. S., Handy, T. C., Hsu, C. L., Voss, M., & Liu-Ambrose, T. (2012). Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. Archives of Internal Medicine, 172(8), 666–668.

Najar, J., Östling, S., Gudmundsson, P., Sundh, V., Johansson, L., Kern, S., Guo, X., Hällström, T., & Skoog, I. (2019). Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women. Neurology, 92(12), e1322–e1330.

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep, 27(7), 1255–1273.

Ohayon, M., Wickwire, E. M., Hirshkowitz, M., Albert, S. M., Avidan, A., Daly, F. J., Dauvilliers, Y., Ferri, R., Fung, C., Gozal, D., Hazen, N., Krystal, A., Lichstein, K., Mallampali, M., Plazzi, G., Rawding, R., Scheer, F. A., Somers, V., & Vitiello, M. V. (2017). National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: First report. Sleep Health, 3(1), 6–19.

Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition, 23(1), 40–60.

Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2011). Age-related changes in the cognitive function of sleep. Progress in Brain Research, 191, 75–89.

Petit, D., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. Journal of Psychosomatic Research, 56(5), 487–496.

Phillips, C. (2017). Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging [Research article].

Pinares-Garcia, P., Stratikopoulos, M., Zagato, A., Loke, H., & Lee, J. (2018). Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. Brain Sciences, 8(8).

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., de la Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., Chételat, G., & Medit-Ageing Research Group (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 4, 714–723.

Rauchs, G., Carrier, J., & Peigneux, P. (2013). Sleep and Cognition in the Elderly. Frontiers in Neurology, 4.

Raven, F., Van der Zee, E. A., Meerlo, P., & Havekes, R. (2018). The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function. Sleep Medicine Reviews, 39, 3–11.

Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., & Morris, J. C. (2008). Alzheimer's and Cognitive Reserve. Archives of Neurology, 65(11), 1467–1471.

Rohwedder, S., & Willis, R. J. (2010). Mental Retirement. The Journal of Economic Perspectives : A Journal of the American Economic Association, 24(1), 119–138.

Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 16(5), 754–760.

Santos, C. Y., Snyder, P. J., Wu, W.-C., Zhang, M., Echeverria, A., & Alber, J. (2017). Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 7, 69–87.

Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P., & Schröder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Psychiatry Research, 196(1), 90–95.

Schmidt-Wilcke, T., Rosengarth, K., Luerding, R., Bogdahn, U., & Greenlee, M. W. (2010). Distinct patterns of functional and structural neuroplasticity associated with learning Morse code. NeuroImage, 51(3), 1234–1241.

Schubert, C. C., Boustani, M., Callahan, C. M., Perkins, A. J., Carney, C. P., Fox, C., Unverzagt, F., Hui, S., & Hendrie, H. C. (2006). Comorbidity profile of dementia patients in primary care: Are they sicker? Journal of the American Geriatrics Society, 54(1), 104–109.

Scullin, M. K. (2013). Sleep, Memory, and Aging: The Link Between Slow-Wave Sleep and Episodic Memory Changes from Younger to Older Adults. Psychology and Aging, 28(1), 105–114.

Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. Perspectives on Psychological Science : A Journal of the Association for Psychological Science, 10(1), 97–137.

Sexton, C. E., Walhovd, K. B., Storsve, A. B., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Accelerated Changes in White Matter Microstructure during Aging: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. The Journal of Neuroscience, 34(46), 15425–15436.

Sexton, C. E., Zsoldos, E., Filippini, N., Griffanti, L., Winkler, A., Mahmood, A., Allan, C. L., Topiwala, A., Kyle, S. D., Spiegelhalder, K., Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Mackay, C. E., Johansen-Berg, H., & Ebmeier, K. P. (2017). Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults: A prospective cohort study. Human Brain Mapping, 38(11), 5465–5473.

Song, Y., Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., & Stone, K. L. (2015). Relationships Between Sleep Stages and Changes in Cognitive Function in Older Men: The MrOS Sleep Study. Sleep, 38(3), 411–421.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 8(3), 448–460.

Stern, Y. (2009). Cognitive Reserve. Neuropsychologia, 47(10), 2015–2028.

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurology, 11(11), 1006–1012.

Sterniczuk, R., Theou, O., Rusak, B., & Rockwood, K. (2013). Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. Current Alzheimer Research, 10(7), 767–775.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18(6), 643–662.

Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Archives of Clinical Neuropsychology, 19(2), 203–214.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. Neuron, 81(1), 12–34.

Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: A systematic review. Psychological Medicine, 36(4), 441–454.

Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. Genetics in Medicine, 18(5), 421–430.

Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Machulda, M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Rocca, W. A., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2014). Association of Lifetime Intellectual Enrichment with Cognitive Decline in the Older Population. JAMA Neurology, 71(8), 1017–1024.

Virta, J. J., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Räihä, I., Rinne, J. O., & Kaprio, J. (2013). Midlife Sleep Characteristics Associated with Late Life Cognitive Function. Sleep, 36(10), 1533–1541.

Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Heo, S., Szabo, A. N., White, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Gothe, N., Olson, E. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of Brain Networks in a Randomized Intervention Trial of Exercise Training in Older Adults. Frontiers in Aging Neuroscience, 2.

Vuillemin, A., Oppert, J. M., Guillemin, F., Essermeant, L., Fontvieille, A. M., Galan, P., Kriska, A. M., & Hercberg, S. (2000). Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. Medicine and Science in Sports and Exercise, 32(6), 1119–1124.

Wang, F., & Boros, S. (2019). The effect of physical activity on sleep quality: A systematic review. European Journal of Physiotherapy, 0(0), 1–8.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale–Fourth Edition. Pearson; San Antonio, TX: 2009.

Wennberg, A. M. V., Wu, M. N., Rosenberg, P. B., & Spira, A. P. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. Seminars in Neurology, 37(4), 395–406.

Wilckens, K. A., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2012). Age-Related Decline in Controlled Retrieval: The Role of the PFC and Sleep. Neural Plasticity, 2012.

Wilckens, K. A., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2018). Physical Activity and Cognition: A Mediating Role of Efficient Sleep. Behavioral Sleep Medicine, 16(6), 569–586.

Wilckens, K. A., Woo, S. G., Kirk, A. R., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2014). The role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan. Psychology and Aging, 29(3), 658–665.

Willis, S. L., & Schaie, K. W. (2009). Cognitive training and plasticity: Theoretical perspective and methodological consequences. Restorative Neurology and Neuroscience, 27(5), 375–389.

Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. Neurology, 69(20), 1911–1920.

Wilson, Robert S., Boyle, P. A., Yu, L., Barnes, L. L., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2013). Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. Neurology, 81(4), 314–321.

Wilson, Robert S., Segawa, E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2012). Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. Neurology, 78(15), 1123–1129.

Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring "the Knowledge" of London's Layout Drives Structural Brain Changes. Current Biology, 21(24–2), 2109–2114.

Xue, B., Cadar, D., Fleischmann, M., Stansfeld, S., Carr, E., Kivimäki, M., McMunn, A., & Head, J. (2018). Effect of retirement on cognitive function: The Whitehall II cohort study. European Journal of Epidemiology, 33(10), 989–1001.

Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Satterfield, S., Rosano, C., Rubin, S. M., Ayonayon, H. N., & Harris, T. B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults. Neurology, 72(23), 2029–2035.

Youngstedt, S. D. (2005). Effects of exercise on sleep. Clinics in Sports Medicine, 24(2), 355–365, xi.

Zimmerman, M. E., Bigal, M. E., Katz, M. J., Brickman, A. M., & Lipton, R. B. (2012). Sleep Onset/Maintenance Difficulties and Cognitive Function in Nondemented Older Adults: The Role of Cognitive Reserve. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 18(3), 461–470.

PARTIE VI
DISCUSSION GÉNÉRALE

I. Impact du sommeil sur la cognition

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'impact des modifications du sommeil liées à l'âge sur la cognition d'une part, et de mieux comprendre les facteurs pouvant moduler la relation entre sommeil et cognition d'autre part. Dans cette optique, ce travail de thèse était divisé en deux parties complémentaires, chacune articulée autour d'un article original.

Nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, aux modifications du sommeil liées à l'âge et à leur impact sur la cognition. Le point fort de ces deux articles était qu'ils intégraient chacun un aspect différent de la qualité de sommeil. Ainsi, alors que le premier se basait sur des mesures subjectives de sommeil, associées à l'estimation et au ressenti des participants, le second comprenait des paramètres objectifs, obtenus au moyen d'enregistrements polysomnographiques. La première étude que nous avons menée visait à étudier l'effet du sommeil sur les capacités de mémoire prospective, composante de la mémoire épisodique orientée vers le futur et la planification d'actions (i.e., intentions) chez une population de sujet âgés (Rehel, Legrand et al., 2019). Pour cela, nous avons évalué la consolidation et le rappel d'intentions en mémoire prospective au moyen d'une épreuve originale en réalité virtuelle après deux intervalles de rétention, composés respectivement d'une période de 12 heures de sommeil nocturne et d'une période de 12 heures de veille diurne. La seconde étude, quant à elle, avait pour objectif d'évaluer comment les modifications de la macrostructure du sommeil associées au vieillissement pouvaient impacter les performances dans deux domaines cognitifs sensibles à l'âge, à savoir la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, et de déterminer dans quelle mesure la réserve cognitive et le style de vie pouvaient moduler cette relation (Rehel et al., en préparation).

Comme nous l'avons vu précédemment dans cette thèse, le sommeil joue un rôle essentiel dans le maintien d'un fonctionnement cognitif optimal, et ce à tous les âges de la vie (Scullin & Bliwise, 2015a, pour revue). Toutefois, le vieillissement se caractérise par de profonds changements au niveau de l'architecture de sommeil, à la fois d'un point de vue subjectif, avec notamment une augmentation de la plainte, et d'un point de vue objectif (Foley et al., 1995 ; Ohayon et al., 2004 ; Ancoli-Israel, 2005 ; Ohayon et al., 2017, pour revues). Ainsi, compte tenu de ces éléments, nous nous attendions à constater un effet

délétère de l'âge sur la relation entre sommeil et cognition (Yaffe et al., 2014 ; Brewster et al., 2015 ; Scullin & Bliwise, 2015a, pour revues).

Les résultats que nous avons obtenus dans notre seconde étude ont montré, sur l'ensemble de notre groupe, une association positive entre la quantité de sommeil lent profond et les performances exécutives, supportant les observations rapportées par de précédents auteurs (Wilckens et al., 2012, 2014 ; Li et al., 2016 ; Wilckens et al., 2016). De façon plus précise, en séparant notre population en deux selon leur engagement cognitif au cours de la vie, nos données montrent un lien entre la proportion de sommeil lent profond et les performances exécutives et de mémoire épisodique seulement chez les individus ayant été peu engagés cognitivement par le passé. Ainsi, ces sujets étaient sensibles aux effets délétères d'une réduction du sommeil lent profond sur la cognition. Par ailleurs, dans notre première étude, nous n'avons montré aucun effet délétère de l'âge sur la relation entre sommeil et mémoire prospective. Les participants âgés obtenaient de meilleures performances de rappel des intentions après une nuit de sommeil par rapport à un intervalle de veille de même durée, ce qui contredit les récentes observations de Fine et collaborateurs (Fine et al., 2019). L'ensemble de ces résultats nous permettent, comme d'autres chercheurs avant nous, de confirmer l'hypothèse que la nature des données de sommeil peut avoir un impact sur la relation entre la qualité de sommeil et la cognition. Comme cela a été décrit dans la littérature, il existe un écart non négligeable entre les estimations subjectives de la qualité de sommeil et les mesures objectives au moyen de l'actimétrie ou de la polysomnographie, et notamment chez les personnes âgées (Van Den Berg et al., 2008 ; Williams et al., 2013 ; Kay et al., 2015 ; Hughes et al., 2018). En effet, bien que les méthodes d'évaluation subjective du sommeil (i.e., agenda de sommeil, questionnaires) représentent la base de tout entretien visant à déterminer la présence de difficultés de sommeil, elles sont généralement critiquées pour leur incapacité à reproduire les résultats des mesures objectives de sommeil. Il apparaît ainsi important de combiner les évaluations subjectives de sommeil à des méthodes objectives, comme la polysomnographie.

Par ailleurs, les études portant sur les effets du vieillissement sur la mémoire prospective se sont généralement basées sur des comparaisons entre les performances de participants âgés à celles de sujets jeunes. Toutefois, alors que certains auteurs rapportaient de moins bonnes performances de mémoire prospective chez des individus

âgés, d'autres ne montraient aucun impact du vieillissement sur le rappel des intentions. Ces observations contradictoires ont donc, par la suite, posé la question d'un « effet paradoxal de l'âge sur la mémoire prospective » (Rendell & Craik, 2000 ; Aberle et al., 2010 ; voir Azzopardi et al., 2015 pour revue). Comme nous l'avons décrit dans la première partie de cette thèse, ce phénomène traduit un effet délétère de l'âge dans les épreuves de laboratoire par rapport aux épreuves écologiques, durant lesquelles les sujets âgés obtiennent de meilleures performances de mémoire prospective comparés aux sujets jeunes (Rendell & Thomson, 1999). Selon les auteurs, ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les sujets âgés se montreraient plus motivés à réaliser la tâche et organiseraient plus efficacement leur quotidien que les sujets jeunes. De plus, ils seraient avantagés par une utilisation plus fréquente d'aides externes. Ce paradoxe de l'effet de l'âge laisse supposer que les épreuves réalisées en laboratoire et celles s'apparentant à des situations de la vie quotidienne n'évalueraient pas de la même manière la mémoire prospective. Par conséquent, l'effet de l'âge pourrait être différent en fonction des situations dans lesquelles sont placés les participants. C'est pourquoi, depuis quelques années, l'utilisation de la réalité virtuelle semble constituer un bon compromis entre les deux types d'évaluation de la mémoire prospective, alliant rigueur expérimentale et validité écologique (Lecouvey et al., 2012).

Sur la base de ces éléments, la tâche de mémoire prospective élaborée dans notre étude tendait à reproduire une situation se rapprochant le plus possible de la vie quotidienne, à la fois en termes d'environnement et d'intentions. En effet, l'environnement virtuel que nous avons utilisé dans cette épreuve était une représentation du *Mémorial* de Caen, musée ayant pour thème la 2nde Guerre Mondiale. Ainsi, compte tenu de l'impact de cet événement historique sur la population normande et de la familiarité du *Mémorial*, les participants pouvaient se sentir davantage concernés par la tâche de mémoire prospective. Par ailleurs, les intentions qui étaient proposées correspondaient à des situations auxquelles nos participants pouvaient être confrontés dans leur quotidien. De ce fait, nous pouvons supposer que l'épreuve de réalité virtuelle apparaissait comme pertinente aux yeux de nos sujets, qui par conséquent pouvaient se sentir davantage motivés à la réaliser (Brandimonte et al., 2010 ; Penningroth & Scott, 2013). Ainsi, l'absence d'effet de l'âge sur les performances de mémoire prospective souligne l'importance du matériel utilisé lors de son évaluation au sein d'une population âgée, et

indique que cette capacité de formation, de planification et de récupération d'intentions peut être préservée au cours du vieillissement.

II. Réserve cognitive et réflexions sur la période critique

1. Un effet de la réserve cognitive ?

Dans notre première étude, outre l'effet de l'environnement virtuel sur les performances de mémoire prospective, les résultats que nous avons obtenus soulèvent la question de l'effet de la réserve cognitive sur le sommeil et la mémoire. Comme nous l'avons décrit dans la deuxième partie de cette thèse, la réserve cognitive est un concept selon lequel l'ensemble des connaissances et acquis cognitifs développés par les activités menées tout au long de la vie (scolarité, activité professionnelle, loisirs, interactions sociales) permettrait de compenser les effets négatifs du vieillissement ou la détérioration des facultés mentales, provoquées par le développement d'une maladie neurodégénérative telle que la maladie d'Alzheimer (Tucker & Stern, 2011 ; Stern, 2012 ; Arenaza-Urquijo et al., 2015, pour revues). La réserve cognitive correspondrait à la capacité d'un individu à optimiser ses performances cognitives en recrutant de façon accrue les réseaux normalement impliqués pour réaliser une tâche spécifique, des réseaux différents ou encore en utilisant des stratégies cognitives alternatives. Elle est généralement estimée par le niveau d'éducation (Valenzuela & Sachdev, 2006 ; Kalpouzos et al., 2008 ; Meng & D'Arcy, 2012, pour revues).

Les sujets âgés ayant participé à notre protocole avaient, pour la majorité d'entre eux, un niveau d'étude supérieur à la moyenne (sur 27 sujets âgés, 24 d'entre eux avaient le BAC ou un diplôme d'études supérieures), et avaient un style de vie enrichi et cognitivement stimulant (certains travaillaient toujours, d'autres pratiquaient ou une plusieurs activités et avaient de nombreuses interactions sociales). Ainsi, en lien avec les résultats rapportés par de précédents travaux, nous pouvons supposer que l'absence d'effet délétère de l'âge sur la mémoire prospective pourrait s'expliquer, au moins en partie, par une réserve

cognitive élevée protégeant les sujets des atteintes cérébrales liées au vieillissement et favorisant le maintien d'un sommeil de bonne qualité et de la mémoire.

Les données de la seconde étude nous ont permis d'approfondir la question de l'impact du style de vie et de la réserve cognitive sur la relation entre sommeil et cognition.

L'effet de la pratique d'une activité physique sur la qualité de sommeil a fait l'objet de nombreux travaux, et il est largement admis que l'équilibre entre sommeil et activité physique est essentiel en raison de leur influence réciproque (Youngstedt & Kline, 2006 ; Chennaoui et al., 2015, pour revues). Étant donnés les liens entre l'activité physique et le sommeil d'une part, et la relation entre le sommeil et le fonctionnement cognitif d'autre part, il apparaît probable que l'activité physique puisse améliorer la cognition à travers une amélioration de la qualité de sommeil. Cependant, et contrairement à notre hypothèse, nos résultats n'ont pas mis en évidence d'effet modérateur du degré d'activité physique actuel sur l'association entre sommeil et cognition à un âge avancé. Bien que nos résultats s'opposent à ceux rapportés par Wilckens et collaborateurs (Wilckens et al., 2018), qui mettaient en évidence un effet médiateur de l'efficacité de sommeil sur la relation entre l'activité physique et le fonctionnement exécutif, une récente étude suggère que l'activité physique ne serait pas associée au fonctionnement cognitif chez le sujet âgé (Falck et al., 2018). Compte tenu du peu de travaux ayant cherché à déterminer le rôle potentiel de l'exercice physique sur l'association entre sommeil et cognition, de plus amples investigations sont requises. En effet, l'activité physique peut se décompenser en différentes catégories, et plusieurs auteurs ont cherché à déterminer si son impact sur le sommeil et la cognition pouvait dépendre de la nature et de l'intensité des exercices pratiqués.

Par ailleurs, les données que nous avons obtenues dans notre seconde étude soulignent l'importance de l'engagement cognitif au cours de la vie comme moyen de se construire une solide réserve cognitive et ainsi préserver un fonctionnement cognitif optimal à un âge avancé. Nos résultats ont en effet révélé que l'engagement dans des activités cognitives tout au long de la vie modulait la relation entre le sommeil, et plus particulièrement le sommeil lent profond, et les performances lors de tâches évaluant les fonctions exécutives et la mémoire épisodique chez des individus âgés. De façon plus précise, pour les participants ayant été fortement engagés cognitivement au cours de la

vie, nous n'avons pas montré d'association entre la proportion de sommeil lent profond et les performances cognitives. A l'inverse, nos résultats ont révélé une relation positive entre la quantité de sommeil lent profond et la cognition pour les participants ayant été peu stimulés cognitivement par le passé. Ainsi, tandis que les individus fortement stimulés cognitivement au cours de la vie pourront être en mesure de maintenir un fonctionnement cognitif efficace, même en cas de troubles du sommeil affectant la quantité de sommeil à ondes lentes, les individus moins stimulés sur le plan cognitif apparaîtraient plus vulnérables aux effets négatifs d'une réduction de sommeil lent profond. Comme l'ont auparavant montré d'autres auteurs (Wilson et al., 2013 ; Vemuri et al., 2014 ; Dekhtyar et al., 2016 ; Ko et al., 2018), nos résultats suggèrent que l'engagement cognitif au cours de la vie conditionnerait le fonctionnement cognitif à un âge avancé.

L'effet bénéfique de la réserve cognitive sur la cognition au cours du vieillissement a fait l'objet de nombreux travaux par le passé (Yaffe et al., 2011 ; Wilson et al., 2012, 2013 ; Zahodne et al., 2015 ; Pool et al., 2016). Concernant les liens avec le sommeil, des études épidémiologiques rapportent que les individus ayant un faible niveau d'étude seraient plus enclins à rapporter une plainte de sommeil (Hale, 2005 ; Friedman et al., 2007 ; Grandner et al., 2010). De plus, Zimmerman et collaborateurs (2012) ont montré qu'un faible niveau d'étude pouvait exacerber l'impact négatif d'un sommeil de mauvaise qualité sur certaines performances cognitives. Enfin, une étude a également rapporté un effet protecteur de la réserve cognitive contre l'impact des apnées du sommeil, une pathologie fréquente chez les personnes âgées, sur la cognition (Alchanatis et al., 2005). Cependant, ces études se sont essentiellement focalisées sur des populations de sujets présentant des troubles du sommeil.

Ainsi, les résultats de ces deux études soulignent l'importance de la réserve cognitive sur la relation entre sommeil et cognition au cours du vieillissement, et apportent de nouveaux arguments chez des individus âgés sains.

2. Une fenêtre temporelle critique ?

Un des enjeux majeurs de ce 21ème siècle est de déterminer comment maintenir un fonctionnement cognitif optimal et prévenir le déclin cognitif lié à l'avancée en âge. Comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse, de nombreux travaux ont souligné l'importance d'un style de vie enrichi et stimulant afin de favoriser un vieillissement en bonne santé (Stern, 2012 ; Arenaza-Urquijo et al., 2015 ; Cabeza et al., 2018, pour revues). Les résultats que nous avons obtenus dans notre seconde étude montrent que l'engagement cognitif tout au long de la vie, notamment durant l'enfance et l'âge adulte, aurait un impact sur la relation entre la qualité de sommeil et la cognition à un âge avancé. De façon plus précise, les participants ayant été fortement stimulés cognitivement au cours de la vie seraient en mesure de maintenir un fonctionnement cognitif optimal à un âge avancé, et ce indépendamment de la qualité de sommeil. A l'inverse, les sujets peu engagés cognitivement durant leur vie seraient sensibles aux effets négatifs d'un sommeil de mauvaise qualité, et leurs performances dépendraient de la proportion de sommeil lent profond.

Ces observations sont en accord avec de précédents travaux qui suggèrent un rôle crucial de l'engagement cognitif à la fois actuel et passé sur l'état cognitif et le risque de démence à un âge avancé (Wilson et al., 2007, 2012 ; Sattler et al., 2012 ; Krell-Roesch et al., 2017 ; Ko et al., 2018). Toutefois, l'ensemble de ces résultats soulève une question pertinente : existe-t-il une période cruciale au cours de la vie durant laquelle l'engagement cognitif conditionnerait l'évolution du fonctionnement cognitif au cours du vieillissement ? Dans cet ordre d'idée, alors que certains travaux révèlent qu'un engagement cognitif fréquent tout au long de la vie permettrait d'améliorer le fonctionnement cognitif à un âge avancé (Hughes, 2010 ; Christie et al., 2017, pour revues), d'autres arguments semblent suggérer que la période incluant l'enfance, l'adolescence et la vie de jeune adulte serait déterminante pour un vieillissement réussi (Wilson et al., 2013, 2015 ; Dekhtyar et al., 2016 ; Ko et al., 2018 ; Kremen et al., 2019).

Cette période de début de vie est une période critique pour le développement cérébral, caractérisée notamment par une importante plasticité (Andersen, 2003, pour revue). Par ailleurs, il a été montré qu'un important engagement cognitif durant cette période serait associé à un ralentissement du déclin cognitif lié à l'avancée en âge, mais également à une

réduction du risque de troubles cognitifs et de démence (Wilson et al., 2005, 2013, 2015 ; Dekhtyar et al., 2016). Ces résultats soutiennent l'idée que l'engagement cognitif serait étroitement lié à la construction de la réserve cognitive, et pourrait expliquer la préservation des capacités cognitives malgré le vieillissement. En parallèle, pour les périodes correspondant à la vie active et la période « senior », l'engagement cognitif pourrait être moins efficace compte tenu de la diminution du phénomène de plasticité cérébrale (Kolb & Gibb, 2011, pour revue).

Dans une récente étude longitudinale, Kremen et collaborateurs (2019) se sont intéressés au rôle que les expériences de la vie joueraient sur la cognition à un âge avancé, mais aussi sur l'aptitude cognitive générale (ACG). L'ACG est une aptitude mentale très générale, souvent assimilée à l'intelligence, et qui est définie comme l'habileté à raisonner et comprendre des idées complexes, à résoudre des problèmes, à apprendre rapidement. En d'autres termes, elle reflète une habileté à comprendre son environnement et à imaginer des solutions à des problèmes pratiques (Gottfredson, 1997, pour revue). Les auteurs disposaient des données de près de 960 participants, incluant une évaluation à 20 ans et à 62 ans de l'ACG, des mesures de cognition (dont la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement…) ainsi que des mesures du style de vie (complexité professionnelle, niveau d'étude, engagement cognitif). Dans une première analyse, les résultats ont montré que les mesures du style de vie permettaient de prédire significativement l'ACG à 62 ans et les performances cognitives, confirmant ainsi les observations de précédents travaux sur l'importance d'un style de vie enrichi sur la cognition à un âge avancé. Toutefois, une analyse approfondie a permis aux auteurs de mettre en évidence que l'ACG mesurée à 20 ans permettait d'expliquer près de 40% de la variance de l'ACG à 62 ans et environ 10% de la variance dans chacun des domaines cognitifs étudiés. En comparaison, les trois mesures du style de vie ne joueraient qu'un rôle mineur sur le fonctionnement cognitif à un âge avancé (moins de 1% de la variance expliquée par ces variables).

Ainsi, ces résultats suggèrent donc que le fonctionnement cognitif global à un âge avancé serait déterminé par l'intelligence et l'aptitude cognitive générale à une période cruciale de la vie. Néanmoins, malgré les observations de ce travail qui proposent que le style de vie n'interviendrait que de manière subtile, il apparaît important de rappeler les

nombreux liens qui ont pu être mis en évidence par le passé entre la qualité de vie et le bien-vieillir.

III. Perspectives

L'ensemble de ce travail apporte de nouveaux éléments de réflexion concernant l'impact de la réserve cognitive et du style de vie sur la relation entre le sommeil et la cognition au cours du vieillissement. Toutefois, comme nous l'avons souligné tout au long de cette discussion, les études réalisées comportent certaines limites qu'il convient d'exposer afin de proposer des pistes futures.

Tout d'abord, dans notre seconde étude, nous nous sommes intéressés à la réserve cognitive, que nous avons étudiée à travers le niveau d'étude. En effet, le niveau d'étude est l'un des indicateurs de la réserve les plus utilisés par la communauté scientifique (Valenzuela & Sachdev, 2006 ; Kalpouzos et al., 2008 ; Meng & D'Arcy, 2012, pour revues). Toutefois, Friedman et collaborateurs mettent en garde contre l'utilisation seule du niveau d'étude comme indicateur de la réserve cognitive (Friedman et al., 2007). En effet, la réserve est une variable complexe qui se construirait tout au long de la vie en fonction des différentes expériences et les stimulations du quotidien. Certaines reflèteraient des caractéristiques présentes dès l'enfance ou tôt dans l'âge adulte, telles que le niveau d'études, le quotient intellectuel, la maîtrise d'une langue et le degré d'accomplissement professionnel (les métiers étant classés selon le degré de qualification et de responsabilités requises). D'autres, en revanche, regroupent des expériences qui peuvent se modifier tout au long de la vie, comme la pratique d'une activité physique, l'engagement dans des activités cognitives ou encore les interactions sociales (Stern, 2009, 2012 ; Jones et al., 2011 ; Cosentino & Stern, 2019, pour revues). Ainsi, il se pourrait que le niveau d'étude ne puisse, à lui seul, rendre compte de la réserve cognitive dans la mesure où cet indicateur ne prend pas en compte d'autres paramètres pouvant évoluer au cours de la vie. Par conséquent, cet argument pourrait expliquer, du moins en partie, l'absence d'effet de la réserve cognitive sur la relation entre sommeil et cognition à un âge avancé. Dans le but de contourner cette limite méthodologique, il serait intéressant et pertinent d'intégrer, dans de futurs travaux, plusieurs variables constituant la réserve cognitive comme le statut socioéconomique (qui permet d'obtenir des informations sur le niveau

d'étude, l'emploi occupé et les revenus), la pratique d'activités de loisirs ou encore l'engagement cognitif au cours de la vie. Ces mesures permettraient *in fine* de créer un score composite qui reflèterait le plus possible la réserve cognitive (Kartschmit et al., 2019).

De la même manière, le questionnaire que nous avons utilisé pour l'évaluation de l'activité physique comporte, selon nous, deux limites. En effet, cet outil ne mesurait le degré d'activité physique que de manière globale, et n'abordait pas spécifiquement le type d'exercice pratiqué (exercice de type aérobie ou de type anaérobie). Or, plusieurs travaux ont mis en évidence que la pratique d'exercices de type aérobie notamment aurait un effet protecteur contre le déclin cognitif et le développement d'une démence (Yaffe et al., 2009 ; Hötting & Röder, 2013 ; Guure et al., 2017). De plus, la période évaluée via le questionnaire était restreinte aux 12 derniers mois, n'incluant pas le degré d'activité physique au cours de la vie. Par conséquent, compte tenu de ce biais méthodologique, il serait intéressant d'explorer de façon plus précise dans quelle mesure la nature et la fréquence de la pratique d'une activité physique à différentes périodes de la vie pourrait interagir avec le sommeil afin de prédire les performances cognitives à un âge avancé (Hupin et al., 2015 ; Garfield et al., 2016 ; Gopinath et al., 2018).

Une autre perspective de ce travail concerne l'exploitation des données longitudinales. En effet, une partie de ce travail s'inscrit dans le cadre du projet européen Silver Santé Study, dont l'objectif est d'étudier l'effet d'un programme d'entraînement mental sur le bien-vieillir (Poisnel et al., 2018). Parmi les interventions, les sujets devaient soit apprendre l'anglais, soit méditer pendant 18 mois consécutifs. L'étude des données longitudinales pourrait nous permettre d'étudier l'évolution de la relation entre sommeil et cognition, mais également de déterminer dans quelle mesure la méditation ou l'anglais pourrait bénéficier au fonctionnement cognitif, au sommeil, mais aussi à leur relation.

Au-delà de l'impact du style de vie et de la réserve cognitive sur le sommeil et la cognition, il existe d'autres facteurs que nous n'avons pas inclus dans nos analyses. En effet, de nombreux travaux ont mis en évidence un impact majeur des facteurs psychoaffectifs, tels que l'anxiété et la dépression, sur le sommeil et la cognition (Blazer, 2003 ; Alvaro et al., 2013, pour revues). Compte tenu de l'impact de la méditation sur la régulation des émotions et des ruminations (Goyal et al., 2014, pour revue) mais également sur la qualité

de sommeil (Rusch et al., 2019, pour revue), il serait intéressant et pertinent d'étudier les potentiels effets de l'intervention de méditation sur la relation entre sommeil et cognition chez les sujets âgés.

Pour conclure, ce travail de recherche apporte une meilleure compréhension de la relation entre sommeil et cognition au cours du vieillissement, et offre de nouvelles pistes de réflexion pour de futures études. En ce qui concerne le rôle de la réserve cognitive et du style de vie, cette thèse montre le rôle modérateur de l'engagement cognitif sur l'association entre la qualité de sommeil et le fonctionnement cognitif à un âge avancé, et confirme l'importance d'un style de vie sain, enrichi et cognitivement stimulant dans le but de promouvoir un vieillissement réussi.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aartsen, M. J., Smits, C. H. M., van Tilburg, T., Knipscheer, K. C. P. M., & Deeg, D. J. H. (2002). Activity in older adults : Cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *57*(2), P153-162.

Aberle, I., Rendell, P. G., Rose, N. S., McDaniel, M. A., & Kliegel, M. (2010). The Age Prospective Memory Paradox : Young Adults May Not Give Their Best Outside of the Lab. *Developmental psychology*, *46*(6), 1444-1453.

Adam, K., & Oswald, I. (1977). Sleep Is for Tissue Restoration. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, *11*(4), 376-388.

Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C., & Perelman, S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve : Implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, *8*, 377-390.

Akbari Kamrani, A. A., Shams, A., Shamsipour Dehkordi, P., & Mohajeri, R. (2014). The effect of low and moderate intensity aerobic exercises on sleep quality in men older adults. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *30*(2), 417-421.

Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., Amfilochiou, A., Dionellis, G., & Orphanidou, D. (2005). Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence : An implication of cognitive reserve theory. *Journal of Sleep Research*, *14*(1), 69-75.

Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease : Implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(2), 165-172.

Almkvist, O., & Tallberg, I.-M. (2009). Cognitive decline from estimated premorbid status predicts neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *23*(1), 117-124.

Alvaro, P. K., Roberts, R. M., & Harris, J. K. (2013). A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*, *36*(7), 1059-1068.

Aly, M., & Moscovitch, M. (2010). The effects of sleep on episodic memory in older and younger adults. *Memory (Hove, England)*, *18*(3), 327-334.

Amer, M. S., Hamza, S. A., El Akkad, R. M., & Abdel Galeel, Y. I. I. (2013). Does self-reported sleep quality predict poor cognitive performance among elderly living in elderly homes? *Aging & Mental Health*, *17*(7), 788-792.

Anand, S. S., Hawkes, C., de Souza, R. J., Mente, A., Dehghan, M., Nugent, R., Zulyniak, M. A., Weis, T., Bernstein, A. M., Krauss, R. M., Kromhout, D., Jenkins, D. J. A., Malik, V., Martinez-Gonzalez, M. A., Mozaffarian, D., Yusuf, S., Willett, W. C., & Popkin, B. M. (2015). Food Consumption and its impact on Cardiovascular Disease : Importance of Solutions focused on the globalized food system. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(14), 1590-1614.

Ancoli-Israel, S. (2005). Sleep and aging : Prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66 Suppl 9*, 24-30; quiz 42-43.

Ancoli-Israel, S. (2009). Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Medicine*, *10 Suppl 1*, S7-11.

Ancoli-Israel, S., Ayalon, L., & Salzman, C. (2008). Sleep in the elderly : Normal variations and common sleep disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, *16*(5), 279-286.

Andel, R., Kåreholt, I., Parker, M. G., Thorslund, M., & Gatz, M. (2007). Complexity of primary lifetime occupation and cognition in advanced old age. *Journal of Aging and Health*, *19*(3), 397-415.

Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development : Point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*(1-2), 3-18.

Anderson, C., & Horne, J. A. (2003). Prefrontal cortex : Links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology*, *40*(3), 349-357.

André, C., Tomadesso, C., de Flores, R., Branger, P., Rehel, S., Mézenge, F., Landeau, B., de la Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G., & Rauchs, G. (2019). Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*, 142-150.

Angel, L., Fay, S., Bouazzaoui, B., Baudouin, A., & Isingrini, M. (2010). Protective role of educational level on episodic memory aging : An event-related potential study. *Brain and Cognition*, *74*(3), 312-323.

Angelucci, F., De Bartolo, P., Gelfo, F., Foti, F., Cutuli, D., Bossù, P., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2009). Increased concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat cerebellum after exposure to environmental enrichment. *Cerebellum (London, England)*, *8*(4), 499-506.

Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD005381.

Anguera, J. A., Boccanfuso, J., Rintoul, J. L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J., Kong, E., Larraburo, Y., Rolle, C., Johnston, E., & Gazzaley, A. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, *501*(7465), 97-101.

Anstey, K., & Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age : A review. *Gerontology*, *46*(3), 163-177.

Archer, J. A., Lee, A., Qiu, A., & Chen, S.-H. A. (2018). Working memory, age and education : A lifespan fMRI study. *PLoS ONE*, *13*(3).

Arcos-Burgos, M., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., & Mastronardi, C. (2019). Neural Plasticity during Aging. *Neural Plasticity*, *2019*.

Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015a). Cognitive reserve and lifestyle : Moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*.

Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015b). Cognitive reserve and lifestyle : Moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*.

Arfanakis, K., Wilson, R. S., Barth, C. M., Capuano, A. W., Vasireddi, A., Zhang, S., Fleischman, D. A., & Bennett, D. A. (2016). Cognitive activity, cognitive function, and brain diffusion characteristics in old age. Brain Imaging and Behavior, 10(2), 455–463.

Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, *118*(3062), 273-274.

Audiffren, M., André, N., & Albinet, C. (2011). Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors : Bilan et perspectives. *Revue de neuropsychologie*, *Volume 3*(4), 207-225.

Azzopardi, B., Auffray, C., & Juhel, J. (2015). L'effet paradoxal du vieillissement sur la mémoire prospective : Hypothèses explicatives. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *13*(1), 64-72.

Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., & Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & Memory*, *14*(5), 336-341.

Backhaus, W., Kempe, S., & Hummel, F. C. (2015). The effect of sleep on motor learning in the aging and stroke population—A systematic review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *34*(1), 153-164.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), The psychology of learning and motivation Vol. 8 (pp. 47–89). New York: Academic Press.

Baddeley, A. D. (1986). Working memory. Oxford: Clarendon

Bailey, P. E., Henry, J. D., Rendell, P. G, Phillips, L. H., & Kliegel, M. Dismantling the "age-prospective memory paradox": the classic laboratory paradigm simulated in a naturalistic setting. Q J Exp Psychol (Hove). 2010 Apr;63(4):646-52.

Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Plymate, S. R., Fisher, M. A., Watson, G. S., Cholerton, B. A., Duncan, G. E., Mehta, P. D., & Craft, S. (2010). Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. *Archives of neurology*, *67*(1), 71-79.

Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J. F., & Alpérovitch, A. (2007). Dietary patterns and risk of dementia : The Three-City cohort study. *Neurology*, *69*(20), 1921-1930.

Barreto, P. de S., Delrieu, J., Andrieu, S., Vellas, B., & Rolland, Y. (2016). Physical Activity and Cognitive Function in Middle-Aged and Older Adults : An Analysis of 104,909 People From 20 Countries. *Mayo Clinic Proceedings*, *91*(11), 1515-1524.

Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *Journal of Experimental Psychology*, *96*(2), 321-327.

Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Rami, L., Bosch, B., Bargalló, N., Falcón, C., Sánchez-Valle, R., & Molinuevo, J. L. (2009). Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biological Psychology*, *80*(2), 256-259.

Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity : Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 502-509.

Basak, C., Boot, W. R., Voss, M. W., & Kramer, A. F. (2008). Can Training in a Real-Time Strategy Videogame Attenuate Cognitive Decline in Older Adults? *Psychology and aging*, *23*(4), 765-777.

Bassuk, S. S., Glass, T. A., & Berkman, L. F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, *131*(3), 165-173.

Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M.A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., Scheurich, A., Feyers, D., Collette, F., Chételat, G., & Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*, *63*, 713-722.

Baum, K. T., Desai, A., Field, J., Miller, L. E., Rausch, J., & Beebe, D. W. (2014). Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *55*(2), 180-190.

Benington, J. H., & Heller, H. C. (1995). Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in Neurobiology*, *45*(4), 347-360.

Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Vega, S., & Louis, E. D. (2009). Total daily sleep duration and the risk of dementia : A prospective population-based study. *European Journal of Neurology*, *16*(9), 990-997.

Benito-León, J., Louis, E. D., & Bermejo-Pareja, F. (2013). Cognitive decline in short and long sleepers: a prospective population-based study (NEDICES). Journal of psychiatric research, 47(12), 1998–2003.

Bennett, D. A., Schneider, J. A., Tang, Y., Arnold, S. E., & Wilson, R. S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people : A longitudinal cohort study. *The Lancet. Neurology*, *5*(5), 406-412.

Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1988). Comparative aspects of energy metabolism, body temperature and sleep. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, *574*, 21-27.

Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural Brain Research*, *69*(1-2), 65-73.

Berger-Sweeney, J. (2003). The cholinergic basal forebrain system during development and its influence on cognitive processes : Important questions and potential answers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*(4), 401-411.

Berggren, R., Nilsson, J., & Lövdén, M. (2018). Education Does Not Affect Cognitive Decline in Aging : A Bayesian Assessment of the Association Between Education and Change in Cognitive Performance. *Frontiers in Psychology*, *9*.

Bertran, F., Harand, C., Doidy, F., & Rauchs, G. (2013). Rôle du sommeil dans la consolidation des souvenirs. *Revue de neuropsychologie*, *Volume 5*(4), 273-280

Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., Troester, M. T., Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 13(5), 665–666.

Bessot N. (2017) Effects of Physical Activity on Circadian Rhythms in the Elderly. In: Jazwinski S., Belancio V., Hill S. (eds) Circadian Rhythms and Their Impact on Aging. Healthy Ageing and Longevity, vol 7. Springer, Cham.

Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *Journal of Aging Research*, *2013*.

Biddle, K. D., d'Oleire Uquillas, F., Jacobs, H. I. L., Zide, B., Kirn, D. R., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Donovan, N. J. (2019). Social Engagement and Amyloid-β-Related Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*.

Billiard, M. (2008). *Chapitre 17. Les états de veille et de sommeil et la conscience*. Consulté à l'adresse https://www.cairn.info/traite-de-neuropsychologie-clinique--9782804156787-page-223.htm

Binder, S., Berg, K., Gasca, F., Lafon, B., Parra, L. C., Born, J., & Marshall, L. (2014). Transcranial slow oscillation stimulation during sleep enhances memory consolidation in rats. *Brain Stimulation*, *7*(4), 508-515.

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Stefanick, M. L., Laffan, A., & Stone, K. L. (2011a). Association of Sleep Characteristics and Cognition in Older Community-Dwelling Men : The MrOS Sleep Study. *Sleep*, *34*(10), 1347-1356.

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Stefanick, M. L., Laffan, A., & Stone, K. L. (2011b). Associations of Sleep Architecture and Sleep Disordered Breathing with Cognition in Older Community-Dwelling Men : The MrOS Sleep Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(12), 2217-2225.

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Schneider, J. L., Cauley, J. A., Hillier, T. A., Fink, H. A., Stone, K. L., & Study of Osteoporotic Fractures Group. (2006). Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women : The study of osteoporotic fractures. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(4), 405-410.

Blackwell, T., Yaffe, K., Laffan, A., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Song, Y., Stone, K. L., a Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. (2014). Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: The MrOS sleep study. Sleep, 37(4), 655–663.

Blazer, D. G. (2003). Depression in late life : Review and commentary. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *58*(3), 249-265.

Bliwise, D. L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, *16*(1), 40-81.

Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, *14*(1), 510.

Blumenfeld, R. S., & Ranganath C. Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*, *13*(3):280-91.

Bohil, C. J., Aliceaj B., & Biocca, F. A. Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(12):752-62.

Bokenberger, K., Ström, P., Dahl Aslan, A. K., Johansson, A. L. V., Gatz, M., Pedersen, N. L., & Åkerstedt, T. (2017). Association Between Sleep Characteristics and Incident Dementia Accounting for Baseline Cognitive Status : A Prospective Population-Based Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *72*(1), 134-139.

Bonardi, J.M., Lima, L.G., Campos, G.O., Bertani, R.F., Moriguti, J.C., Ferriolli, E., & Lima, N.K. (2016). Effect of different types of exercise on sleep quality of elderly subjects. *Sleep medicine, 25*, 122-129 .

Bonnet, M. (2005). Acute Sleep Deprivation. In *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 51-66).

Bonsang, E., Adam, S., & Perelman, S. (2012). Does retirement affect cognitive functioning? *Journal of Health Economics*, *31*(3), 490-501.

Boots, E. A., Schultz, S. A., Almeida, R. P., Oh, J. M., Koscik, R. L., Dowling, M. N., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Rowley, H. A., Bendlin, B. B., Asthana, S., Sager, M. A., Hermann, B. P., Johsnon, S. C., & Okonkwo, O. C. (2015). Occupational Complexity and Cognitive Reserve in a Middle-Aged Cohort at Risk for Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *30*(7), 634-642.

Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, *1*(3), 195-204.

Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, *14*(6), 557-568.

Borella, E., Carbone, E., Pastore, M., De Beni, R., & Carretti, B. (2017). Working Memory Training for Healthy Older Adults : The Role of Individual Characteristics in Explaining Short- and Long-Term Gains. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*.

Borella, E., Carretti, B., Riboldi, F., & De Beni, R. (2010). Working memory training in older adults : Evidence of transfer and maintenance effects. *Psychology and Aging*, *25*(4), 767-778.

Born, J., & Gais, S. (2000). REM sleep deprivation : The wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behavioral and Brain Sciences*, *23*(6), 912-913.

Born, J., Rasch, B., Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist, 12,* 410-24.

Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., et al. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 46, 451–461.

Bouvier, P. (2009). La présence en réalité virtuelle, une approche centrée utilisateur. Thèse de doctorat en informatique. Université de Paris-Est.

Brandão, G. S., Oliveira, L., Brandão, G. S., Silva, A. S., Sampaio, A., Urbano, J. J., Soares, A., Santos Faria, N., Jr, Pasqualotto, L. T., Oliveira, E. F., Oliveira, R. F., Pires-Oliveira, D., & Camelier, A. A. (2018). Effect of a home-based exercise program on functional mobility and quality of life in elderly people: protocol of a single-blind, randomized controlled trial. *Trials*, *19*(1), 684.

Brandimonte, M. A., Ferrante, D., Bianco, C., & Villani, M. G. (2010). Memory for pro-social intentions : When competing motives collide. *Cognition*, *114*(3), 436-441.

Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A. D., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T., & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia : Neuroprotection or compensation?EClipSE Collaborative Members. *Brain*, *133*(8), 2210-2216.

Brewster, G. S., Varrasse, M., & Rowe, M. (2015). Sleep and Cognition in Community-Dwelling Older Adults : A Review of Literature. *Healthcare*, *3*(4), 1243-1270.

Bridle, C., Spanjers, K., Patel, S., Atherton, N. M., & Lamb, S. E. (2012). Effect of exercise on depression severity in older people : Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *201*(3), 180-185.

Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). CONTROL OF SLEEP AND WAKEFULNESS. *Physiological reviews*, *92*(3), 1087-1187.

Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep : Normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(5), 3106-3114.

Bucks, R. S., Olaithe, M., & Eastwood, P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. Respirology. 2013 Jan;18(1):61-70.

Buman, M. P., Hekler, E. B., Bliwise, D. L., & King, A. C. (2011). Moderators and mediators of exercise-induced objective sleep improvements in midlife and older adults with sleep complaints. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, *30*(5), 579–587.

Burke, D. M., MacKay, D. G., Worthley, J. S., & Wade, E. On the tip of the tongue: What causes word finding failures in young and older adults? Journal of Memory and Language. 1991;30:542–579.

Buettner, D., & Skemp, S. (2016). Blue Zones. *American Journal of Lifestyle Medicine*, *10*(5), 318-321.

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index : A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213.

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Hoch, C. C., Yeager, A. L., & Kupfer, D. J. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, *14*(4), 331-338.

Buysse, Daniel J., Angst, J., Gamma, A., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2008). Prevalence, Course, and Comorbidity of Insomnia and Depression in Young Adults. *Sleep*, *31*(4), 473-480.

Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *6*(2), 81-92.

Caamaño-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martínez, A., & Takkouche, B. (2006). Education and dementia : A meta-analytic study. *Neuroepidemiology*, *26*(4), 226-232.

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

Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully : Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, *17*(3), 1394-1402.

Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N.-B., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., & Miller, M. A. (2008). Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep*, *31*(5), 619-626.

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

Carney, C. E., Harris, A. L., Falco, A., & Edinger, J. D. (2013). The Relation between Insomnia Symptoms, Mood, and Rumination about Insomnia Symptoms. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *9*(6), 567-575.

Cavuoto, M. G., Ong, B., Pike, K. E., Nicholas, C. L., Bei, B., & Kinsella, G. J. (2016). Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *Journal of Sleep Research*, *25*(4), 475-485.

Chang-Quan, H., Bi-Rong, D., & Yan, Z. (2012). Association between sleep quality and cognitive impairment among Chinese nonagenarians/centenarians. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *29*(3), 250-255.

Chapko, D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Whalley, L. J., Black, C., & Murray, A. D. (2016). Late-life deficits in cognitive, physical and emotional functions, childhood intelligence and occupational profile : A life-course examination of the Aberdeen 1936 Birth Cohort (ABC1936). *Age and Ageing*, *45*(4), 486-493.

Chau, L., Lee, J., Fleming, J., Roche, N., & Shum, D. (2007). Reliability and normative data for the comprehensive assessment of prospective memory. Neuropsychological Rehabilitation, 17, 707-22.

Chen, J.-C., Espeland, M. A., Brunner, R. L., Lovato, L. C., Wallace, R. B., Leng, X., Phillips, L. S., Robinson, J. G., Kotchen, J. M., Johsnon, K. C., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Sarto, G. E., & Mysiw, W. J. (2016). Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *12*(1), 21-33.

Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F., & Léger, D. (2015). Sleep and exercise : A reciprocal issue? *Sleep Medicine Reviews*, *20*, 59-72.

Cherdieu, M., Reynaud, E., Uhlrich, J., Versace, R., & Mazza, S. (2014). Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *Journal of Sleep Research*, *23*(1), 53-60.

Cherry, K.E., Martin, R.C., Simmons-D'Gerolamo, S.S., Pinkston, J.B., Griffing, A., & Gouvier, W.D. (2001). Prospective remembering in younger and older adults: Role of the prospective cue. Memory, 9, 177-193.

Chételat, G., Villemagne, V. L., Pike, K. E., Baron, J.-C., Bourgeat, P., Jones, G., Faux, N. G., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoeke, C., Martins, R. N., Ames, D., Masters, C. L., Rowe, C. C., & Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL) Research Group. (2010). Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(11), 3349-3358.

Chou, K.-L., Liang, K., & Sareen, J. (2011). The association between social isolation and DSM-IV mood, anxiety, and substance use disorders : Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(11), 1468-1476.

Christensen, H., Anstey, K. J., Parslow, R. A., Maller, J., Mackinnon, A., & Sachdev, P. (2007). The brain reserve hypothesis, brain atrophy and aging. *Gerontology*, *53*(2), 82-95.

Christie, G. J., Hamilton, T., Manor, B. D., Farb, N. A. S., Farzan, F., Sixsmith, A., Temprado, J., & Moreno, S. (2017). Do Lifestyle Activities Protect Against Cognitive Decline in Aging? A Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*.

Cirelli, C., & Tononi, G. (2017). The Sleeping Brain. *Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science*, *2017*. Consulté à l'adresse

Clague, J., & Bernstein, L. (2012). Physical Activity and Cancer. *Current oncology reports*, *14*(6), 550-558.

Clarys, D., Isingrini, M., & Gana, K. Mediators of age-related differences in recollective experience in recognition memory. Acta Psychol (Amst). 2002 Mar;109(3):315-29.

Claustrat, B. (2014). L'évolution du rythme veille-sommeil au cours de l'histoire de l'humanité. Influence de la lumière artificielle. *Médecine du Sommeil*, *11*(2), 68-73.

Cohen, A.-L., Dixon, R. A., Lindsay, D. S., & Masson, M. E. J. (2003). The effect of perceptual distinctiveness on the prospective and retrospective components of prospective memory in young and old adults. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, *57*(4), 274-289.

Cohen, A.-L., West, R., & Craik, F. I. M. (2001). Modulation of the Prospective and Retrospective Components of Memory for Intentions in Younger and Older Adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *8*(1), 1-13.

Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *The American Psychologist*, *59*(8), 676-684.

Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L. & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 61(11), 1166–1170.

Collette F., Péters F., Hogge M. & Majerus S. (2007). Mémoire de travail et vieillissement normal. InG., Aubin, F., Coyette, P., Pradat-Diehl, & C., Vallat-Azouvi (Eds.) (2007). Neuropsychologie de la mémoire de travail (pp.353-380). Marseille : Solal.

Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. Hum Brain Mapp. 2005 Aug;25(4):409-23.

Collette, F., & Salmon, E. (2014). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie Française*, 59(1), 41–58.

Cologan, V., Schabus, M., Ledoux, D., Moonen, G., Maquet, P., & Laureys, S. (2010). Sleep in disorders of consciousness. *Sleep medicine reviews*, *14*(2), 97-105.

Cooke, J. R., & Ancoli-Israel, S. (2011). Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Handbook of clinical neurology / edited by P.J. Vinken and G.W. Bruyn*, *98*, 653-665.

Corral, M., Rodríguez, M., Amenedo, E., Sánchez, J. L., & Díaz, F. (2006). Cognitive reserve, age, and neuropsychological performance in healthy participants. *Developmental Neuropsychology*, *29*(3), 479-491.

Correa Ribeiro, P. C., Lopes, C. S., & Lourenço, R. A. (2013). Complexity of lifetime occupation and cognitive performance in old age. *Occupational Medicine*, *63*(8), 556-562.

Cosentino, S., & Stern, Y. (2019). Consideration of Cognitive Reserve. In L. D. Ravdin & H. L. Katzen (Éd.), *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia* (p. 11-23).

Costa, A., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2012). Prospective memory functioning : A new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *33*(5), 965-972.

Cox, S. R., Ritchie, S. J., Allerhand, M., Hagenaars, S. P., Radakovic, R., Breen, D. P., Davies, G., Riha, R. L., Harris, S. E., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2019). Sleep and cognitive aging in the eighth decade of life. Sleep, 42(4).

Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., Haber, S., Kalivas, P. W., Kolb, B., Kramer, A. F., Lynch, M., Mayberg, H. S., McQuillen, P. S., Nitkin, R., Pascual-Leone, A., Reuter-Lorenz, P., Schiff, N., Sharma, A., Shekim, L., Stryker, M., Sullivan, E. V., & Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, *134*(6), 1591-1609.

Craik, F. I. M., & McDowd, J. M. (1987). Age differences in recall and recognition. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 13(3), 474–479.

Crawford, J. R., Smith, G., Maylor, E. A., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2003). The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. Memory (Hove, England), 11(3), 261 275.

Crossley, K. J., Nicol, M. B., Hirst, J.J., & Walker, D. W., Thorburn GD. Suppression of arousal by progesterone in fetal sheep. Reprod Fertil Dev. 1997;9(8):767-73.

Csicsvari, J., & Dupret, D. (2014). Sharp wave/ripple network oscillations and learning-associated hippocampal maps. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *369*(1635).

Cunnane, S. C., Plourde, M., Pifferi, F., Bégin, M., Féart, C., & Barberger-Gateau, P. (2009). Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid Research*, *48*(5), 239-256.

Daan, S., Beersma, D. G., & Borbély, A. A. (1984). Timing of human sleep : Recovery process gated by a circadian pacemaker. *The American Journal of Physiology*, *246*(2 Pt 2), R161-183.

Daskalopoulou, C., Stubbs, B., Kralj, C., Koukounari, A., Prince, M., & Prina, A. M. (2017). Physical activity and healthy ageing : A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, *38*, 6-17.

Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *18*(5), 1201-1209.

Dekhtyar, S., Wang, H.-X., Fratiglioni, L., & Herlitz, A. (2016). Childhood school performance, education and occupational complexity : A life-course study of dementia in the Kungsholmen Project. *International Journal of Epidemiology*, *45*(4), 1207-1215.

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. San Antonio, TX: *The Psychological Corporation; 1987*.

Desjardins-Crépeau, L., Berryman, N., Fraser, S. A., Vu, T. T. M., Kergoat, M.-J., Li, K. Z., Bosquet, L., & Bherer, L. (2016). Effects of combined physical and cognitive training on fitness and neuropsychological outcomes in healthy older adults. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 1287-1299.

Devore, E. E., Grodstein, F., & Schernhammer, E. S. (2016). Sleep Duration in Relation to Cognitive Function among Older Adults : A Systematic Review of Observational Studies. *Neuroepidemiology*, *46*(1), 57-78.

Di Marco, L. Y., Marzo, A., Muñoz-Ruiz, M., Ikram, M. A., Kivipelto, M., Ruefenacht, D., Venner, A., Soininen, H., Wanke, I., Ventikos, Y. A., & Frangi, A. F. (2014). Modifiable lifestyle factors in dementia : A systematic review of longitudinal observational cohort studies. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *42*(1), 119-135.

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews. Neuroscience*, *11*(2), 114-126.

Diekelmann, S., Wilhelm, I., Wagner, U., & Born, J. (2013a). Sleep Improves Prospective Remembering by Facilitating Spontaneous-Associative Retrieval Processes. *PLoS ONE*, *8*(10).

Diekelmann, S., Wilhelm, I., Wagner, U., & Born, J. (2013b). Sleep to Implement an Intention. *Sleep*, *36*(1), 149-153.

Dijk, D.-J., & Archer, S. N. (2009). Light, Sleep, and Circadian Rhythms : Together Again. *PLOS Biology*, *7*(6), e1000145.

Dobbs, A. R., & Rule, B. G. (1987). Prospective memory and self-reports of memory abilities in older adults. Canadian Journal of Psychology, 41(2), 209-222.

Dolezal, B. A., Neufeld, E. V., Boland, D. M., Martin, J. L., & Cooper, C. B. (2017). Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Advances in preventive medicine*, *2017*, 1364387.

Durrant, S. J., Cairney, S. A., McDermott, C., & Lewis, P. A. (2015). Schema-conformant memories are preferentially consolidated during REM sleep. *Neurobiology of Learning and Memory*, *122*, 41-50.

Eckroth-Bucher, M., & Siberski, J. (2009). Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *24*(3), 234-245.

Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M., & Danker-Hopfe, H. (2013). No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain Stimulation*, *6*(6), 938-945.

Ego-Stengel, V., & Wilson, M. A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, *20*(1), 1-10.

Einstein, G. O., Holland, L. J., McDaniel, M. A., & Guynn, M. J. (1992). Age-related deficits in prospective memory : The influence of task complexity. *Psychology and Aging*, *7*(3), 471-478.

Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *16*(4), 717-726.

Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Richardson, S. L., Guynn, M. J., & Cunfer, A. R. (1995). Aging and prospective memory : Examining the influences of self-initiated retrieval processes. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *21*(4), 996-1007.

Einstein, Gilles O., McDaniel, M. A., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., Morrisette, N., & Breneiser, J. (2005). Multiple processes in prospective memory retrieval : Factors determining monitoring versus spontaneous retrieval. *Journal of Experimental Psychology. General*, *134*(3), 327-342.

Ellis, B. W., Johns, M. W., Lancaster, R., Raptopoulos, P., Angelopoulos, N., & Priest, R. G. (1981). The St. Mary's Hospital sleep questionnaire : A study of reliability. *Sleep*, *4*(1), 93-97.

Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *NeuroImage*, *52*(4), 1667-1676.

Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2012). Memory training impacts short-term changes in aging white matter : A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, *33*(10), 2390-2406.

Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Cawthon, P. M., Fink, H. A., Taylor, B. C., Cauley, J. A., Dam, T. T., Marshall, L. M., Orwoll, E. S., & Cummings, S. R. (2009). A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures and Mortality in Older Men. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(3), 492-498.

Erickson, K I, & Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *British journal of sports medicine*, *43*(1), 22-24.

Erickson, Kirk I., Gildengers, A. G., & Butters, M. A. (2013). Physical activity and brain plasticity in late adulthood. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(1), 99-108.

Erickson, Kirk I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3017-3022.

Erten-Lyons, D., Woltjer, R. L., Dodge, H., Nixon, R., Vorobik, R., Calvert, J. F., Leahy, M., Montine, T., & Kaye, J. (2009). Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology. *Neurology*, *72*(4), 354-360.

Escames, G., Ozturk, G., Baño-Otálora, B., Pozo, M. J., Madrid, J. A., Reiter, R. J., ... Acuña-Castroviejo, D. (2012). Exercise and melatonin in humans: Reciprocal benefits. *Journal of Pineal Research*, *52*(1), 1-11.

Esposito, M. J., Occhionero, M., & Cicogna, P. (2015). Sleep Deprivation and Time-Based Prospective Memory. *Sleep*, *38*(11), 1823-1826.

Eusop-Roussel, E., & Ergis, A. M. Prospective memory in normal aging and Alzheimer's disease. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2008 Dec;6(4):277-86.

Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS : Towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, *18*(1), 53-69.

Evans, I. E. M., Llewellyn, D. J., Matthews, F. E., Woods, R. T., Brayne, C., & Clare, L. (2018). Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS ONE*, *13*(8).

Falck, R. S., Best, J. R., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2018). The Independent Associations of Physical Activity and Sleep with Cognitive Function in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *63*(4), 1469-1484.

Fancourt, D., & Steptoe, A. (2018). Cultural engagement predicts changes in cognitive function in older adults over a 10 year period : Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Scientific Reports*, *8*(1), 1-8.

Farrimond, S., Knight, R.G. and Titov, N. (2006), The effects of aging on remembering intentions: performance on a simulated shopping task. Appl. Cognit. Psychol., 20: 533-555.

Feinberg, I. (2000). Slow wave sleep and release of growth hormone. *JAMA*, *284*(21), 2717-2718.

Fernandes, R. M., Correa, M. G., dos Santos, M. A. R., Almeida, A. P. C. P. S. C., Fagundes, N. C. F., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2018). The Effects of Moderate Physical Exercise on Adult Cognition : A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*, *9*.

Fish, J., Wilson, B. A., & Manly, T. The assessment and rehabilitation of prospective memory problems in people with neurological disorders: a review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *20*: 161-79.

Fine, L., Weinborn, M., Ng, A., Loft, S., Li, Y. R., Hodgson, E., Parker, D., Rainey Smith, S., Sohrabi, H. R., Brown, B., Martins, R., & Bucks, R. S. (2019). Sleep disruption explains age-related prospective memory deficits : Implications for cognitive aging and intervention. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *26*(4), 621-636.

Finkel, D., Andel, R., Gatz, M., & Pedersen, N. L. (2009). The Role of Occupational Complexity in Trajectories of Cognitive Aging Before and After Retirement. *Psychology and aging*, *24*(3), 563-573.

Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., & Ward, P. B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans : A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, *166*, 230-238.

Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(18), 11987-11991.

Fisher, G. G., Stachowski, A., Infurna, F. J., Faul, J. D., Grosch, J., & Tetrick, L. E. (2014). Mental Work Demands, Retirement, and Longitudinal Trajectories of Cognitive Functioning. *Journal of occupational health psychology*, *19*(2), 231-242.

Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging : Courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3), 187-221.

Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Quinn, B. T., Makris, N., & Fischl, B. Age does not increase rate of forgetting over weeks--neuroanatomical volumes and visual memory across the adult life-span. J Int Neuropsychol Soc. 2005 Jan;11(1):2-15.

Flicker, L. (2010). Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *20*(3), 803-811.

Floyd, J. A., Medler, S. M., Ager, J. W., & Janisse, J. J. (2000). Age-related changes in initiation and maintenance of sleep : A meta-analysis. *Research in Nursing & Health*, *23*(2), 106-117.

Fogel, S. M., Albouy, G., Vien, C., Popovicci, R., King, B. R., Hoge, R., Jbabdi, S., Benali, H., Karni, A., Maquet, P., Carrier, J., & Doyon, J. (2014). FMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 3625-3645.

Fogel, S. M., Ray, L. B., Binnie, L., & Owen, A. M. (2015). How to become an expert : A new perspective on the role of sleep in the mastery of procedural skills. *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 236-248.

Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle : A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1154-1165.

Foley, D., Ancoli-Israel, S., Britz, P., & Walsh, J. (2004). Sleep disturbances and chronic disease in older adults : Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(5), 497-502.

Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons : An epidemiologic study of three communities. *Sleep*, *18*(6), 425-432.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198.

Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance : A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *16*(1), 83-94.

Fowler, M. J., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1973). Sleep and memory. *Science (New York, N.Y.)*, *179*(4070), 302-304.

Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, *6*(2), 119-130.

Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet. Neurology*, *3*(6), 343-353.

Friedman, E. M., Love, G. D., Rosenkranz, M. A., Urry, H. L., Davidson, R. J., Singer, B. H., & Ryff, C. D. (2007). Socioeconomic status predicts objective and subjective sleep quality in aging women. *Psychosomatic Medicine*, *69*(7), 682-691.

Fuchs, P., Coquillart, S., & Burkhardt, J. M. Le traité de la réalité virtuelle – Volume 1 : L'homme et l'environnement virtuel. Paris (France) : Presses des Mines, 2006.

Gadie, A., Shafto, M., Leng, Y., & Kievit, R. A. (2017). How are age-related differences in sleep quality associated with health outcomes? An epidemiological investigation in a UK cohort of 2406 adults. *BMJ Open*, *7*(7).

Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature Neuroscience*, *3*(12), 1335-1339.

Gais, Steffen, Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Stepernich, V., Vandewalle, G., Maquet, P., & Peigneux, P. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(47), 18778-18783.

Gais, Steffen, & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation : Mechanisms acting during human sleep. *Learning & Memory*, *11*(6), 679-685.

Gais, Steffen, Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(15), 6830-6834.

Garfield, V., Llewellyn, C. H., & Kumari, M. (2016). The relationship between physical activity, sleep duration and depressive symptoms in older adults : The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Preventive Medicine Reports*, *4*, 512-516.

Garibotto, V., Borroni, B., Kalbe, E., Herholz, K., Salmon, E., Holtoff, V., Holtoff, V., Sorbi, S., Cappa, S. F., Padovani, A., Fazio, F., & Perani, D. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD : FDG-PET evidence. *Neurology*, *71*(17), 1342-1349.

Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. *The Journal of Neuroscience*, *23*(27), 9240-9245.

Gelfo, F., De Bartolo, P., Giovine, A., Petrosini, L., & Leggio, M. G. (2009). Layer and regional effects of environmental enrichment on the pyramidal neuron morphology of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(4), 353-365.

Gheysen, F., Poppe, L., DeSmet, A., Swinnen, S., Cardon, G., De Bourdeaudhuij, I., Chastin, S., & Fias, W. (2018). Physical activity to improve cognition in older adults : Can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *15*.

Ghisletta, P., Bickel, J.-F., & Lövdén, M. (2006). Does activity engagement protect against cognitive decline in old age? Methodological and analytical considerations. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *61*(5), P253-261.

Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G., & Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, *12*(10), 1222-1223.

Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2014). The Role of Sleep in Emotional Brain Function. *Annual review of clinical psychology*, *10*, 679-708.

Gomes-Osman, J., Cabral, D. F., Morris, T. P., McInerney, K., Cahalin, L. P., Rundek, T., Oliveira, A., & Pascual-Leone, A. (2018). Exercise for cognitive brain health in aging. *Neurology: Clinical Practice*, *8*(3), 257-265.

Gonneaud, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). La mémoire prospective dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer : Intérêts et limites des études actuelles. *Revue de neuropsychologie*, *Volume 1*(3), 238-246.

Gonneaud, J., Kalpouzos, G., Bon, L., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Distinct and shared cognitive functions mediate event- and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory (Hove, England)*, *19*(4), 360-377.

Gonneaud, J., Piolino, P., Lecouvey, G., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., Eustache, F., & Desgranges, B. *Assessing prospective memory in young healthy adults using virtual reality*. Laval, France : ICDVRAT, 2012 (p. 1545-9).

Gonneaud, J., Lecouvey, G., Groussard, M., Gaubert, M., Landeau, B., Mézenge, F., de la Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Rauchs, G. (2017). Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(6), 1873-1884.

Gopinath, B., Kifley, A., Flood, V. M., & Mitchell, P. (2018). Physical Activity as a Determinant of Successful Aging over Ten Years. *Scientific Reports*, *8*(1), 1-5.

Gosselin, N., Baril, A. A., Osorio, R. S., Kaminska, M., & Carrier, J. (2019). Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. American journal of respiratory and critical care medicine, 199(2), 142–148.

Gottfredson, L. S. (1997). Why g matters : The complexity of everyday life. *Intelligence*, *24*(1), 79-132.

Gottlieb, D. J., Redline, S., Nieto, F. J., Baldwin, C. M., Newman, A. B., Resnick, H. E., & Punjabi, N. M. (2006). Association of usual sleep duration with hypertension : The Sleep Heart Health Study. *Sleep*, *29*(8), 1009-1014.

Goyal, M., Singh, S., Sibinga, E. M. S., Gould, N. F., Rowland-Seymour, A., Sharma, R., Berger, Z., Sleicher, D., Marond, D. D., Shihab, H. M., Ranasinghe, P. D., Linn, S., Saha, S., Bass, E. B., & Haythornthwaite, J. A. (2014). Meditation Programs for Psychological Stress and Well-being : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, *174*(3), 357-368.

Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., Pietrini, P., Wagner, E., & Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *14*(3 Pt 2), 1450-1462.

Grandner, M. A., Patel, N. P., Gehrman, P. R., Xie, D., Sha, D., Weaver, T., & Gooneratne, N. (2010). Who Gets the Best Sleep? Ethnic and Socioeconomic Factors Related to Sleep Complaints. *Sleep medicine*, *11*(5),

Green, A. F., Rebok, G., & Lyketsos, C. G. (2008). Influence of social network characteristics on cognition and functional status with aging. *International journal of geriatric psychiatry*, *23*(9), 972-978.

Greenwood, P. M., & Parasuraman, R. (2010). Neuronal and Cognitive Plasticity : A Neurocognitive Framework for Ameliorating Cognitive Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *2*.

Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral cortex*, *19*(1), 72–78.

Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia, Developmental Neuropsychology, 3:1, 13-36.

Groeger, J. A., Stanley, N., Deacon, S., & Dijk, D.-J. (2014). Dissociating Effects of Global SWS Disruption and Healthy Aging on Waking Performance and Daytime Sleepiness. *Sleep*, *37*(6), 1127-1142.

Gruber, R., & Cassoff, J. (2014). The interplay between sleep and emotion regulation : Conceptual framework empirical evidence and future directions. *Current Psychiatry Reports*, *16*(11), 500.

Grundgeiger, T., Bayen, U. J., & Horn, S. S. (2014). Effects of sleep deprivation on prospective memory. *Memory (Hove, England)*, *22*(6), 679-686.

Gudberg, C., Wulff, K., & Johansen-Berg, H. (2015). Sleep-dependent motor memory consolidation in older adults depends on task demands. *Neurobiology of Aging*, *36*(3), 1409-1416.

Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes : Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International*, *2017*.

Habeck, C., Hilton, H. J., Zarahn, E., Flynn, J., Moeller, J., & Stern, Y. (2003). Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory. *NeuroImage*, *20*(3), 1723-1733.

Habeck, C., Rakitin, B. C., Moeller, J., Scarmeas, N., Zarahn, E., Brown, T., & Stern, Y. (2005). An event-related fMRI study of the neural networks underlying the encoding, maintenance, and retrieval phase in a delayed-match-to-sample task. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *23*(2-3), 207-220.

Haeger, A., Costa, A. S., Schulz, J. B., & Reetz, K. (2019). Cerebral changes improved by physical activity during cognitive decline : A systematic review on MRI studies. *NeuroImage: Clinical*, *23*, 101933.

Hahn, E. A., Wang, H.-X., Andel, R., & Fratiglioni, L. (2014). A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *22*(11), 1262-1271.

Haimov, I., & Shatil, E. (2013). Cognitive Training Improves Sleep Quality and Cognitive Function among Older Adults with Insomnia. *PLoS ONE*, *8*(4).

Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., de La Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2011). Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(12), 4138-4149.

Hale, L. (2005). Who has time to sleep? *Journal of Public Health*, *27*(2), 205-211.

Hall, C. B., Lipton, R. B., Sliwinski, M., Katz, M. J., Derby, C. A., & Verghese, J. (2009). Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology*, *73*(5), 356-361.

Hannon, R., Adams, P., Harrington, S., Fries-Dias, C., & Gipson, M. T. (1995). Effects of brain injury and age on prospective memory self-rating and performance. *Rehabilitation Psychology*, 40(4), 289–298.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 737-752.

Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., Guénolé, F., Desgranges, B., Eustache, F., & Rauchs, G. (2012). How Aging Affects Sleep-Dependent Memory Consolidation? *Frontiers in Neurology*, *3*.

Hartescu, I., Morgan, K., & Stevinson, C. D. (2015). Increased physical activity improves sleep and mood outcomes in inactive people with insomnia : A randomized controlled trial. *Journal of Sleep Research*, *24*(5), 526-534.

Hashimoto, R., Meguro, K., Lee, E., Kasai, M., Ishii, H., & Yamaguchi, S. (2006). Effect of age and education on the Trail Making Test and determination of normative data for Japanese elderly people : The Tajiri Project. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *60*(4), 422-428.

Hasselmo, M. E. (2006). The Role of Acetylcholine in Learning and Memory. *Current opinion in neurobiology*, *16*(6), 710-715.

Hayes, A. F. (2018) Partial, conditional, and moderated moderated mediation: Quantification, inference, and interpretation, Communication Monographs, 85:1, 4-40

Henry, J. D., & Phillips, L.H. Covariates of production and perseveration on tests of phonemic, semantic and alternating fluency in normal aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2006 Sep-Dec;13(3-4):529-51.

Henry, J. D., MacLeod, M.S., Phillips, L.H., & Crawford, J.R. A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychol Aging.* 2004 Mar;19(1):27-39. Review.

Hess, N., Dieberg, G., McFarlane, J., & Smart, N. (2014). The effect of exercise intervention on cognitive performance in persons at risk of, or with, dementia : A systematic review and meta-analysis. *Healthy Aging Research*, *3*.

Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart : Exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, *9*(1), 58-65.

Hoch, C. C., Dew, M. A., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., Nowell, P. D., Monk, T. H., Mazumdar, S., Borland, M. D., Miewald, J., & Kupfer, D. J. (1997). Longitudinal changes in diary- and laboratory-based sleep measures in healthy « old old » and « young old » subjects : A three-year follow-up. *Sleep*, *20*(3), 192-202.

Hoch, C. C., Dew, M. A., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Buysse, D. J., Houck, P. R., Machen, M. A., & Kupfer, D. J. (1994). A longitudinal study of laboratory- and diary-based sleep measures in healthy « old old » and « young old » volunteers. *Sleep*, *17*(6), 489-496.

Hogan, D., Roffwarg, H. P., & Shaffery, J. P. (2001). The effects of 1 week of REM sleep deprivation on parvalbumin and calbindin immunoreactive neurons in central visual pathways of kittens. *Journal of Sleep Research*, *10*(4), 285-296.

Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social Relationships and Mortality Risk : A Meta-analytic Review. *PLoS Medicine*, *7*(7).

Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(9 Pt B), 2243-2257.

Hu, L., Smith, L., Imm, K. R., Jackson, S. E., & Yang, L. (2019). Physical activity modifies the association between depression and cognitive function in older adults. *Journal of Affective Disorders*, *246*, 800-805.

Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2007). TMS-Induced Cortical Potentiation during Wakefulness Locally Increases Slow Wave Activity during Sleep. *PLoS ONE*, *2*(3).

Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, *430*(6995), 78-81.

Hughes, J. M., Song, Y., Fung, C. H., Dzierzewski, J. M., Mitchell, M. N., Jouldjian, S., Josephson, K. R., Alessi, C. A., & Martin, J. L. (2018). Measuring Sleep in Vulnerable Older Adults : A Comparison of Subjective and Objective Sleep Measures. *Clinical gerontologist*, *41*(2), 145-157.

Hughes, T. F. (2010). Promotion of cognitive health through cognitive activity in the aging population. *Aging health*, *6*(1), 111-121.

Hughes, T. F., Becker, J. T., Lee, C.-W., Chang, C.-C. H., & Ganguli, M. (2015). Independent and combined effects of cognitive and physical activity on incident MCI. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *11*(11), 1377-1384.

Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it : Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*, *14*(2), 245-263.

Hultsch, David F., Strauss, E., Hunter, M. A., & MacDonald, S. W. S. (2008). Intraindividual variability, cognition, and aging. In *The handbook of aging and cognition, 3rd ed* (p. 491-556). New York, NY, US: Psychology Press.

Hungin, A. P. S., & Close, H. (2010). Sleep disturbances and health problems : Sleep matters. *The British Journal of General Practice*, *60*(574), 319-320.

Hupin, D., Roche, F., Gremeaux, V., Chatard, J.-C., Oriol, M., Gaspoz, J.-M., Barthélémy, J. C., & Edouard, P. (2015). Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years : A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *49*(19), 1262-1267.

Huppert, F.A., Johnson, T., & Nickson, J. High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: findings from a population-based study. *Applied Cognitive Psychology*. 2000;14:S63–S81

Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mira, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *8*(1), 1-13.

Inostroza, M., & Born, J. (2013). Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annual Review of Neuroscience*, *36*, 79-102.

Isingrini, M., & Taconnat, L. (2008). Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement. *Revue Neurologique*, *164*, S91-S95.

Iwasa, H., Yoshida, Y., Kai, I., Suzuki, T., Kim, H., & Yoshida, H. (2012). Leisure activities and cognitive function in elderly community-dwelling individuals in Japan : A 5-year prospective cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*, *72*(2), 159-164.

Jansari, A., Devlin, A., Agnew, R., Akesson, K., Murphy, L., & Leadbetter, T. (2014). Ecological Assessment of Executive Functions: A New Virtual Reality Paradigm. *Brain Impairment*, *15*(2), 71-87.

Jaussent, I., Bouyer, J., Ancelin, M.-L., Akbaraly, T., Peres, K., Ritchie, K., Besset, A., & Dauvilliers, Y. (2011). Insomnia and Daytime Sleepiness Are Risk Factors for Depressive Symptoms in the Elderly. *Sleep*, *34*(8), 1103-1110.

Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence During Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology*, *35*, 605-612.

Jenkins, L., Myerson, J., Joerding, J. A., & Hale, S. Converging evidence that visuospatial cognition is more age-sensitive than verbal cognition. *Psychology of Aging*. 2000 Mar;15(1):157-75.

Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(1), 100-107.

Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness : The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, *14*(6), 540-545.

Jonaitis, E., La Rue, A., Mueller, K., Koscik, R., Hermann, B., & Sager, M. A. (2013). Cognitive activities and cognitive performance in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, *28*(4), 1004-1014.

Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *17*(4), 593-601.

Joo, E. Y., Jeon, S., Kim, S. T., Lee, J. M., & Hong, S. B. (2013). Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 36(8), 1153–1162.

Kajitani, S., Sakata, K., & Mckenzie, C. (2017). Occupation, retirement and cognitive functioning. *Ageing & Society*, *37*(8), 1568-1596.

Kalpouzos, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *6*(2), 97-105.

Kalpouzos, G., Eustache, F. & Desgranges, B. (2010). Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. *Revue de neuropsychologie*, volume 2(2), 114-123.

Kalpouzos, G., Eriksson, J., Sjölie, D., Molin, J., & Nyberg, L. (2010). Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PloS one*, *5*(10), e13304.

Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J. M., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*. 2009 *30*(1):112-24.

Kang, D. W., Lee, C. U., & Lim, H. K. (2017). Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *15*(2), 89-99.

Karama, S., Bastin, M. E., Murray, C., Royle, N. A., Penke, L., Muñoz Maniega, S., Gow, A. J., Corley, J., Valdés Hernandés Mdel, C., Lewis, J. D., Rousseau, M. É., Lepage, C., Fonov, V., Collins, D. L., Booth, T., Rioux, P., Sherif, T., Adalat, R., Starr, J. M., Evans, A. C., Wardlaw, J. M., & Deary, I. J. (2014). Childhood cognitive ability accounts for associations between cognitive ability and brain cortical thickness in old age. *Molecular Psychiatry*, *19*(5), 555-559.

Karbach, J., & Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Developmental Science*, *12*(6), 978-990.

Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, *77*(1), 43-51.

Kåreholt, I., Lennartsson, C., Gatz, M., & Parker, M. G. (2011). Baseline leisure time activity and cognition more than two decades later. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(1), 65-74.

Karimi, S., Soroush, A., Towhidi, F., Makhsosi, B. R., Karimi, M., Jamehshorani, S., Akhgar, A., Fakhri, M., & Abdi, A. (2016). Surveying the effects of an exercise program on the sleep quality of elderly males. *Clinical interventions in aging*, *11*, 997–1002.

Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science (New York, N.Y.)*, *265*(5172), 679-682.

Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PLoS ONE*, *14*(8).

Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., Gidez, L., Eder, H., & Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, *25*(4), 317-324.

Kaufmann, T., Elvsåshagen, T., Alnæs, D., Zak, N., Pedersen, P. Ø., Norbom, L. B., Quraishi, S. H., Tagliazucchi, E., Laufs, H., Bjørnerud, A., Malt, U. F., Andreassen, O. A., Roussos, E., Duff, E. P., Smith, S. M., Groote, I. R., & Westlye, L. T. (2016). The brain functional connectome is robustly altered by lack of sleep. *NeuroImage*, *127*, 324-332.

Kay, D. B., Buysse, D. J., Germain, A., Hall, M., & Monk, T. H. (2015). Subjective–objective sleep discrepancy among older adults : Associations with insomnia diagnosis and insomnia treatment. *Journal of Sleep Research*, *24*(1), 32-39.

Keage, H. A. D., Banks, S., Yang, K. L., Morgan, K., Brayne, C., & Matthews, F. E. (2012). What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Medicine*, *13*(7), 886-892.

Kelly, M. E., Duff, H., Kelly, S., McHugh Power, J. E., Brennan, S., Lawlor, B. A., & Loughrey, D. G. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults : A systematic review. *Systematic Reviews*, *6*.

Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., & Brennan, S. (2014). The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults : A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *15*, 28-43.

Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, *185*, 105-129.

Kim, N. H., Lee, S. K., Eun, C. R., Seo, J. A., Kim, S. G., Choi, K. M., Baik, S. H., Choi, D. S., Yun, C. H., Kim, N. H., & Shin, C. (2013). Short sleep duration combined with obstructive sleep apnea is associated with visceral obesity in Korean adults. *Sleep*, 36(5), 723–729.

King, B. R., Saucier, P., Albouy, G., Fogel, S. M., Rumpf, J.-J., Klann, J., Buccino, G., Binkofski, F., Classen, J., Karni, A., & Doyon, J. (2017). Cerebral Activation During Initial Motor Learning Forecasts Subsequent Sleep-Facilitated Memory Consolidation in Older Adults. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *27*(2), 1588-1601.

King, A. C., Oman, R. F., Brassington, G. S., Bliwise, D. L., & Haskell, W. L. (1997). Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA*, *1*;277(1):32-7.

King, A.C., Pruitt, L.A., Woo, S., Castro, C.M., Ahn, D.K., Vitiello, M.V., Woodward, S.H., & Bliwise, D.L. (2008). Effects of moderate-intensity exercise on polysomnographic and subjective sleep quality in older adults with mild to moderate sleep complaints. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 63* 9, 997-1004 .

Kliegel, M., Mackinlay, R., & Jäger, T. (2008). A life-span approach to the development of complex prospective memory. In *Prospective memory : Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives* (p. 187-216). New York, NY: Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates.

Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M.A. et al. Realizing complex delayed intentions in young and old adults: The role of planning aids. *Memory & Cognition 35*, 1735–1746 (2007).

Klinger, E., Chemin, I., Lebreton, S., & Marié, R. (2006). Virtual Action Planning in Parkinson's Disease: AControl Study. *Cyberpsychology & behavior : the impact of the Internet, multimedia and virtual reality on behavior and society, 9 3*, 342-7 .

Knight, J. A., Thompson, S., Raboud, J. M., & Hoffman, B. R. Light and exercise and melatonin production in women. *Amercian Journal of Epidemiology*, *162*(11):1114-22.

Knight, B. G., & Durbin, K. (2015). Aging and the effects of emotion on cognition : Implications for psychological interventions for depression and anxiety. *PsyCh journal*, *4*(1), 11-19.

Knight, M. J., & Baune, B. T. (2019). The Direct and Indirect Relationship Between Social Cognition and Psychosocial Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *10*.

Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P., & Van Cauter, E. (2007). The Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Sleep medicine reviews*, *11*(3), 163-178.

Ko, K., Byun, M. S., Yi, D., Lee, J. H., Kim, C. H., & Lee, D. Y. (2018). Early-Life Cognitive Activity Is Related to Reduced Neurodegeneration in Alzheimer Signature Regions in Late Life. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*.

Kolb, B., & Gibb, R. (2011). Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *20*(4), 265-276.

Kopp, U. A., & Thöne-Otto, A. I. T. (2003). Disentangling executive functions and memory processes in event-based prospective remembering after brain damage: A neuropsychological study. *International Journal of Psychology, 38*(4), 229–235.

Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *59*(9), M940-957.

Kredlow, M. A., Capozzoli, M. C., Hearon, B. A., Calkins, A. W., & Otto, M. W. (2015). The effects of physical activity on sleep : A meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine*, *38*(3), 427-449.

Krell-Roesch, J., Vemuri, P., Pink, A., Roberts, R. O., Stokin, G. B., Mielke, M. M., Christianson, T. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Kremers, W. K., & Geda, Y. E. (2017). Association Between Mentally Stimulating Activities in Late Life and the Outcome of Incident Mild Cognitive Impairment, With an Analysis of the APOE ε4 Genotype. *JAMA neurology*, *74*(3), 332-338.

Kremen, W. S., Beck, A., Elman, J. A., Gustavson, D. E., Reynolds, C. A., Tu, X. M., Sanderson-Cimino, M. E., Panizzon, M. S., Vuoksimaa, E., Toomey, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Fang, B., Dale, A. M., Lyons, M. J., & Franz, C. E. (2019). Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(6), 2021-2026.

Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P., & Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *Journal of Sleep Research*, *18*(4), 436-446.

Krueger, K. R., Wilson, R. S., Kamenetsky, J. M., Barnes, L. L., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2009). Social Engagemnt and cognitive function in old age. *Experimental aging research*, *35*(1), 45-60.

Krueger, P. M., & Friedman, E. M. (2009). Sleep Duration in the United States : A Cross-sectional Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*, *169*(9), 1052-1063.

Kueider, A., Krystal, B., & Rebok, G. (2014). Cognitive training for older adults : What is it and does it work. *Center on Ageing, American Institutes for Research*, 1-8.

Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Oude Voshaar, R. C., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P., & Smidt, N. (2015). Social relationships and risk of dementia : A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, *22*, 39-57.

Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Zuidema, S. U., Burgerhof, J. G., Stolk, R. P., Oude Voshaar, R. C., & Smidt, N. (2016). Social relationships and cognitive decline : A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, *45*(4), 1169-1206.

Kvavilashvili, L., Cockburn, J., & Kornbrot, D.E. (2013). Prospective memory and ageing paradox with event-based tasks: a study of young, young-old, and old-old participants. *Quarterly journal of experimental psychology, 66 5*, 864-75 .

Kvavilashvili, L., & Fisher, L. (2007). Is time-based prospective remembering mediated by self-initiated rehearsals? Role of incidental cues, ongoing activity, age, and motivation. *Journal of Experimental Psychology: General, 136*(1), 112–132.

La Rue, A. (2010). Healthy brain aging : Role of cognitive reserve, cognitive stimulation, and cognitive exercises. *Clinics in Geriatric Medicine*, *26*(1), 99-111.

Laitinen, M. H., Ngandu, T., Rovio, S., Helkala, E.-L., Uusitalo, U., Viitanen, M., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2006). Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease : A population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(1), 99-107.

Lamb, S. E., Sheehan, B., Atherton, N., Nichols, V., Collins, H., Mistry, D., Dosanjh, S., Slowter, A. M., Khan, I., Petrou, S., & Lall, R. (2018). Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia : Randomised controlled trial. *BMJ*, *361*, k1675.

Landmann, N., Kuhn, M., Piosczyk, H., Feige, B., Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Frase, L., Riemann, D., Sterr, A., & Nissen, C. (2014). The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Medicine Reviews*, *18*(6), 531-541.

Landry, G. J., Best, J. R., & Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring sleep quality in older adults : A comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*.

Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.-P., Hairston, I. S., Korade-Mirnics, Z., Lee, V. M.-Y., Hersh, L. B., Sapolsky, R. M., Mirnics, K, & Sisodia, S. S. (2005). Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*, *120*(5), 701-713.

Lecouvey, G., Gonneaud, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2012). Les apports de la réalité virtuelle en neuropsychologie : L'exemple de la mémoire prospective. *Revue de neuropsychologie*, *Volume 4*(4), 267-276.

Lecouvey, G., Gonneaud, J., Piolino, P., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2017). Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, *7*(1).

Lee, J. E., Ju, Y. J., Park, E.-C., & Lee, S. Y. (2019). Effect of poor sleep quality on subjective cognitive decline (SCD) or SCD-related functional difficulties : Results from 220,000 nationwide general populations without dementia. *Journal of Affective Disorders*, *260*, 32-37.

Leng, Y., McEvoy, C. T., Allen, I. E., & Yaffe, K. (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA neurology, 74(10), 1237–1245.

Li, Y., Liu, H., Weed, J. G., Ren, R., Sun, Y., Tan, L., & Tang, X. (2016). Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia. *Sleep Medicine*, *24*, 124-130.

Lim, A. S. P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, *36*(7), 1027-1032.

Lim, A. S. P., Yu, L., Costa, M. D., Leurgans, S. E., Buchman, A. S., Bennett, D. A., & Saper, C. B. (2012). Increased Fragmentation of Rest-Activity Patterns Is Associated With a Characteristic Pattern of Cognitive Impairment in Older Individuals. *Sleep*, *35*(5), 633-640.

Lim, J., & Dinges, D. F. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*, 305-322.

Lim, J., & Dinges, D. F. (2010). A Meta-Analysis of the Impact of Short-Term Sleep Deprivation on Cognitive Variables. *Psychological Bulletin*, *136*(3), 375-389.

Liu, Z.-W., Faraguna, U., Cirelli, C., Tononi, G., & Gao, X.-B. (2010). Direct Evidence for Wake-Related Increases and Sleep-Related Decreases in Synaptic Strength in Rodent Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *30*(25), 8671-8675.

Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Voss, M. W., Khan, K. M., & Handy, T. C. (2012). Resistance training and functional plasticity of the aging brain : A 12-month randomized controlled trial. *Neurobiology of Aging*, *33*(8), 1690-1698.

Lo, J. C., Loh, K. K., Zheng, H., Sim, S. K. Y., & Chee, M. W. L. (2014). Sleep Duration and Age-Related Changes in Brain Structure and Cognitive Performance. *Sleep*, *37*(7), 821-821.

Lo, R. Y., & Jagust, W. J. (2013). Effect of Cognitive Reserve Markers on Alzheimer Pathological Progression. *Alzheimer disease and associated disorders*, *27*(4).

Loef, M., & Walach, H. (2012). Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia : A systematic review of cohort studies. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *16*(7), 626-630.

Loprinzi, P.D., & Cardinal, B.J. (2011). Association between objectively-measured physical activity and sleep, NHANES 2005–2006.

Lowe, C. J., Safati, A., & Hall, P. A. (2017). The neurocognitive consequences of sleep restriction : A meta-analytic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *80*, 586-604.

Luik, A. I., Zuurbier, L. A., Hofman, A., Van Someren, E. J. W., Ikram, M. A., & Tiemeier, H. (2015). Associations of the 24-h activity rhythm and sleep with cognition : A population-based study of middle-aged and elderly persons. *Sleep Medicine*, *16*(7), 850-855.

Luyster, F. S., Strollo, P. J., Zee, P. C., & Walsh, J. K. (2012). Sleep : A Health Imperative. *Sleep*, *35*(6), 727-734.

Lyons, C. E., Tudorascu, D., Snitz, B. E., Price, J., Aizenstein, H., Lopez, O., Lopresti, B., Laymon, C., Minhas, D., Kamboh, I., Mathis, C., Klunk, W., & Cohen, A. D. (2018). The Relationship of Current Cognitive Activity to Brain Amyloid Burden and Glucose Metabolism. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(9), 977-984.

Lysen, T. S., Wolters, F. J., Luik, A. I., Ikram, M. K., Tiemeier, H., & Ikram, M. A. (2018). Subjective Sleep Quality is not Associated with Incident Dementia : The Rotterdam Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *64*(1), 239-247.

Macey, P. M., Kumar, R., Woo, M. A., Valladares, E. M., Yan-Go, F. L., & Harper, R. M. (2008). Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 31(7), 967–977.

Macpherson, H., Teo, W.-P., Schneider, L. A., & Smith, A. E. (2017). A Life-Long Approach to Physical Activity for Brain Health. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(8), 4398-4403.

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2014). Impaired Prefrontal Sleep Spindle Regulation of Hippocampal-Dependent Learning in Older Adults. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *24*(12), 3301-3309.

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W., & Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves, and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*, *16*(3), 357-364.

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, *94*(1), 19-36.

Mandolesi, L., Gelfo, F., Serra, L., Montuori, S., Polverino, A., Curcio, G., & Sorrentino, G. (2017). Environmental Factors Promoting Neural Plasticity : Insights from Animal and Human Studies. *Neural Plasticity*, *2017*.

Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018). Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing : Biological and Psychological Benefits. *Frontiers in Psychology*, *9*.

Maquet, P., Péters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, *383*(6596), 163-166.

Martin, M., Kliegel, M., & McDaniel, M. A. (2003) The involvement of executivefunctions in prospective memory performance of adults , *International Journal of Psychology*, 38:4, 195-206

Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610-613.

Mårtensson, J., Eriksson, J., Bodammer, N. C., Lindgren, M., Johansson, M., Nyberg, L., & Lövdén, M. (2012). Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *NeuroImage*, *63*(1), 240-244.

Mary, A., Schreiner, S., & Peigneux, P. (2013). Accelerated long-term forgetting in aging and intra-sleep awakenings. *Frontiers in Psychology*, *4*.

Mascetti, L., Foret, A., Schrouff, J., Muto, V., Dideberg, V., Balteau, E., Degueldre, C., Phillips, C., Luxen, A., Collette, F., Bours, V., & Maquet, P. (2013). Concurrent Synaptic and Systems Memory Consolidation during Sleep. *Journal of Neuroscience*, *33*(24), 10182-10190.

Masumoto, K., Nishimura, C., Tabuchi, M. & Fujita, A. (2011), What factors influence prospective memory for elderly people in a naturalistic setting? *Japanese Psychological Research*, 53: 30-41.

Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Grune, Stratton, editors. *Geriatric Psychiatry. New york: 1976*. pp. 77–121.

Mauvieuxa, B., Davennea, D., Gruaua, S., Sesboüéb, B., & Denisec, P. (2003). Effet de l'entraînement physique et sportif sur le rythme circadien de la température et le rythme veille–sommeil chez la personne âgée. *Science & Sports*, *18* (2): 93103.

Maylor, E. A. (1990). Age and prospective memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, *42*(3-A), 471-493.

Mazzonna, F., & Peracchi, F. (2012). Aging, Cognitive Abilities and Retirement. *European Economic Review*, *56*.

McAuley, E., Blissmer, B., Marquez, D. X., Jerome, G. J., Kramer, A. F., & Katula, J. (2000). Social relations, physical activity, and well-being in older adults. *Preventive Medicine*, *31*(5), 608-617.

McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval : A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, *14*(7), S127-S144.

McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective memory : An overview and synthesis of an emerging field*. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc.

McDaniel, M. A., Guynn, M. J., Einstein, G. O., & Breneiser, J. (2004). Cue-focused and reflexive-associative processes in prospective memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *30*(3), 605-614.

McDaniel, M. A., Umanath, S., Einstein, G. O., & Waldum, E. R. (2015). Dual pathways to prospective remembering. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*.

McDermott, K. and Knight, R.G. (2004), The effects of aging on a measure of prospective remembering using naturalistic stimuli. Applied Cognitive Psychology, *18*: 349-362.

McDowell, I., Xi, G., Lindsay, J., & Tierney, M. (2007). Mapping the connections between education and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *29*(2), 127-141.

Medic, G., Wille, M., & Hemels, M. E. (2017). Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nature and Science of Sleep*, *9*, 151-161.

Meguro, Y., Fujii, T., Yamadori, A., Tsukiura, T., Suzuki, K., Okuda, J., & Osaka, M. The nature of age-related decline on the reading span task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(3):391-8.

Melancon, M. O., Lorrain, D., & Dionne, I. J. (2015). Sleep depth and continuity before and after chronic exercise in older men: electrophysiological evidence. *Physiology & Behavior*. *1*;140:203-8.

Menec, V. H. (2003). The relation between everyday activities and successful aging : A 6-year longitudinal study. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *58*(2), S74-82.

Meng, A., Nexø, M. A., & Borg, V. (2017). The impact of retirement on age related cognitive decline – a systematic review. *BMC Geriatrics*, *17*(1), 160.

Meng, F.-T., Zhao, J., Ni, R.-J., Fang, H., Zhang, L.-F., Zhang, Z., & Liu, Y.-J. (2015). Beneficial effects of enriched environment on behaviors were correlated with decreased estrogen and increased BDNF in the hippocampus of male mice. *Neuro Endocrinology Letters*, *36*(5), 490-497.

Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis : A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE*, *7*(6).

Miech, R. A., Breitner, J. C. S., Zandi, P. P., Khachaturian, A. S., Anthony, J. C., & Mayer, L. (2002). Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women : The Cache County study. *Neurology*, *58*(2), 209-218.

Miller, M. A., Wright, H., Ji, C., & Cappuccio, F. P. (2014). Cross-Sectional Study of Sleep Quantity and Quality and Amnestic and Non-Amnestic Cognitive Function in an Ageing Population : The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *PLOS ONE*, *9*(6), e100991.

Miyata, S., Noda, A., Iwamoto, K., Kawano, N., Okuda, M., & Ozaki, N. (2013). Poor sleep quality impairs cognitive performance in older adults. *Journal of Sleep Research*, *22*(5), 535-541.

Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(38), 13963-13968.

Montgomery, P., & Dennis, J. (2004). A systematic review of non-pharmacological therapies for sleep problems in later life. *Sleep medicine reviews, 8 1*, 47-62.

Morin, C. M. (1993). *Insomnia : Psychological assessment and management*. New York, NY, US: Guilford Press.

Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Sciver, A. V., Mahnken, J. D., Honea, R. A., Wilkins, H. M., Brooks, W. M., Billinger, S. A., Swerdlow, R. H., & Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease : A randomized controlled pilot trial. *PLOS ONE*, *12*(2), e0170547.

Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., & Wilson, R. S. (2004). Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology*, *62*(9), 1573-1579.

Mortimer, J. A., Ding, D., Borenstein, A. R., DeCarli, C., Guo, Q., Wu, Y., Zhao, Q., & Chu, S. (2012). Changes in Brain Volume and Cognition in a Randomized Trial of Exercise and Social Interaction in a Community-Based Sample of Non-Demented Chinese Elders. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *30*(4), 757-766.

Mortimer, J. A., Snowdon, D. A., & Markesbery, W. R. (2003). Head circumference, education and risk of dementia : Findings from the Nun Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 671-679.

Murata, C., Saito, T., Saito, M., & Kondo, K. (2019). The Association between Social Support and Incident Dementia : A 10-Year Follow-Up Study in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(2).

Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, *36*(3), 111-121.

Nagamatsu, L. S., Chan, A., Davis, J. C., Beattie, B. L., Graf, P., Voss, M. W., Sharma, D., & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical Activity Improves Verbal and Spatial Memory in Older Adults with Probable Mild Cognitive Impairment : A 6-Month Randomized Controlled Trial [Research article].

Nagamatsu, L. S., Handy, T. C., Hsu, C. L., Voss, M., & Liu-Ambrose, T. (2012). Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment : A 6-month randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*, *172*(8), 666-668.

Naismith, S. L., Rogers, N. L., Hickie, I. B., Mackenzie, J., Norrie, L. M., & Lewis, S. J. G. (2010). Sleep well, think well : Sleep-wake disturbance in mild cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *23*(2), 123-130.

Najar, J., Östling, S., Gudmundsson, P., Sundh, V., Johansson, L., Kern, S., Guo, X., Hällström, T., & Skoog, I. (2019). Cognitive and physical activity and dementia : A 44-year longitudinal population study of women. *Neurology*, *92*(12), e1322-e1330.

Naylor, E., Penev, P.D., Orbeta, L., Janssen, I., Ortiz, R., Colecchia, E.F., Keng, M., Finkel, S.I., & Zee, P.C. (2000). Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep, 23 1*, 87-95 .

Nebes, R. D., Buysse, D. J., Halligan, E. M., Houck, P. R., & Monk, T. H. (2009). Self-Reported Sleep Quality Predicts Poor Cognitive Performance in Healthy Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *64B*(2), 180-187.

Neguț, A., Matu, S.-A., Sava, F. A., and David, D. (2016). Task difficulty of virtual reality-based assessment tools compared to classical paper-and-pencil or computerized measures: a meta-analytic approach. *Comput. Human Behav.* 54, 414–424.

Netz, Y., Wu, M.-J., Becker, B. J., & Tenenbaum, G. (2005). Physical activity and psychological well-being in advanced age : A meta-analysis of intervention studies. *Psychology and Aging*, *20*(2), 272-284.

Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet (London, England)*, *357*(9251), 169-175.

Niedźwieńska, A., & Barzykowski, K. (2012). The age prospective memory paradox within the same sample in time-based and event-based tasks. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *19*(1-2), 58-83.

Niemann, C., Godde, B., & Voelcker-Rehage, C. (2014). Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*.

Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2009). REM Sleep, Prefrontal Theta, and the Consolidation of Human Emotional Memory. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *19*(5), 1158-1166.

Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews. Neuroscience*, *7*(9), 697-709.

Niu, J., Han, H., Wang, Y., Wang, L., Gao, X., & Liao, S. (2016). Sleep quality and cognitive decline in a community of older adults in Daqing City, China. *Sleep Medicine*, *17*, 69-74.

Nolen-Hoeksema, S. (2012). Emotion regulation and psychopathology : The role of gender. *Annual Review of Clinical Psychology*, *8*, 161-187.

Nolin, P., Stipanicic, A., Henry, M., Lachapelle, Y., Lussier-Desrochers, D., Rizzo, A. et Allain, P. (2016). ClinicaVR: Classroom-CPT: A virtual reality tool for assessing attention and inhibition in children and adolescents. *Computers in Human Behavior, 59*, 327-333.

Nouchi, R., Taki, Y., Takeuchi, H., Hashizume, H., Nozawa, T., Kambara, T., Sekiguchi, A., Miyauchi, C. M., Kotozaki, Y., Nouchi, H., & Kawashima, R. (2013). Brain Training Game Boosts Executive Functions, Working Memory and Processing Speed in the Young Adults : A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*, *8*(2), e55518.

Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(5), 292-305.

Nystoriak, M. A., & Bhatnagar, A. (2018). Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *5*.

O'Donnell, D., Silva, E. J., Munch, M., Ronda, J. M., Wang, W., & Duffy, J. F. (2009). Comparison of Subjective and Objective Assessments of Sleep in Healthy Older Subjects Without Sleep Complaints. *Journal of sleep research*, *18*(2), 254-263.

Ohara, T., Honda, T., Hata, J., Yoshida, D., Mukai, N., Hirakawa, Y., Shibata, M., Kishimoto, H., Kitazono, T., Kanba, S., & Ninomiya, T. (2018). Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(10), 1911-1918.

Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia : What we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, *6*(2), 97-111.

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals : Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273.

Ohayon, M. M., & Vecchierini, M.-F. (2005). Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. *Sleep*, *28*(8), 981-989.

Ohayon, M., Wickwire, E. M., Hirshkowitz, M., Albert, S. M., Avidan, A., Daly, F. J., Dauvilliers, Y., Ferri, R., Fung, C., Gozal, D., Hazen, N., Krystal, A., Lichstein, K., Mallampali, M., Plazzi, G., Rawding, R., Scheer, F. A., Somers, V., & Vitiello, M. V. (2017). National Sleep Foundation's sleep quality recommendations : First report. *Sleep Health*, *3*(1), 6-19.

Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E., & Pitkälä, K. H. (2014). Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia : A systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *38*(5-6), 347-365.

Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JAHR. Effect of 1 Night of Total Sleep Deprivation on Cerebrospinal Fluid β-Amyloid 42 in Healthy Middle-Aged Men: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2014;71(8):971–977.

Oosterman, J. M., van Someren, E. J. W., Vogels, R. L. C., Van Harten, B., & Scherder, E. J. A. (2009). Fragmentation of the rest-activity rhythm correlates with age-related cognitive deficits. *Journal of Sleep Research*, *18*(1), 129-135.

Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people : A meta-analysis. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *23*(1), 40-60.

Oswald, I. (1980). Sleep as restorative process : Human clues. *Progress in Brain Research*, *53*, 279-288.

Owen, A. M., Hampshire, A., Grahn, J. A., Stenton, R., Dajani, S., Burns, A. S., Howard, R. J., & Ballard, C. G. (2010). Putting brain training to the test. *Nature*, *465*(7299), 775-778.

Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2011). Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Progress in Brain Research*, *191*, 75-89.

Panza, G. A., Taylor, B. A., MacDonald, H. V., Johnson, B. T., Zaleski, A. L., Livingston, J., Thompson, P. D., & Pescatello, L. S. (2018). Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(3), 487-495.

Park, D. C., Hertzog, C., Kidder, D. P., Morrell, R. W., & Mayhorn, C. B. (1997). Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychology and Aging*, *12*(2), 314-327.

Park, Denise C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain : Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*, 173-196.

Pase, M. P., Himali, J. J., Grima, N. A., Beiser, A. S., Satizabal, C. L., Aparicio, H. J., Thomas, R. J., Gottlieb, D. J., Auerbach, S. H., & Seshadri, S. (2017). Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*, *89*(12), 1244-1250.

Pavlides, C., & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *9*(8), 2907-2918.

Pavlik, V. N., Doody, R. S., Massman, P. J., & Chan, W. (2006). Influence of premorbid IQ and education on progression of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(4), 367-377.

Payne, J. D., & Nadel, L. (2004). Sleep, dreams, and memory consolidation : The role of the stress hormone cortisol. *Learning & Memory*, *11*(6), 671-678.

Peever, J., & Fuller, P. M. (2016). The Biology of REM Sleep. *Current biology : CB*, *26*(1), R34-R35.

Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, *12*(18), A111-124.

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., & Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, *44*(3), 535-545.

Penedo, F. J., & Dahn, J. R. (2005). Exercise and well-being : A review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Current Opinion in Psychiatry*, *18*(2), 189-193.

Penningroth, S. L., & Scott, W. D. (2013). Task Importance Effects on Prospective Memory Strategy Use. *Applied Cognitive Psychology*, *27*(5), 655-662.

Pereira, A. H., Gonçalves, A. B., Holz, M., Gonçalves, H. A., Kochhann, R., Joanette, Y., Zimmermann, N., & Fonseca, R. P. (2018). Influence of age and education on the processing of clustering and switching in verbal fluency tasks. *Dementia & Neuropsychologia*, *12*(4), 360-367.

Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *Journal of Sleep Research*, *17*(1), 23-33.

Peters, F., Majerus, S., Olivier, L., van der Linden, M., Salmon, E. and Collette, F. (2007). A multicomponent exploration of verbal short-term storage deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29(4): 405–417

Petit, D., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(5), 487-496.

Phillips, B., & Ancoli-Israel, S. (2001). Sleep disorders in the elderly. *Sleep Medicine*, *2*(2), 99-114.

Phillips, L.H., & Hamilton, C. (2001). The working memory model in adult aging research.

Phillips, C. (2017). Lifestyle Modulators of Neuroplasticity : How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging [Research article].

Phillips, L. H., Henry, J. D., & Martin, M. (2008). Adult aging and prospective memory: The importance of ecological validity. In M. Kliegel, M. A. McDaniel, & G. O. Einstein (Eds.), Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives (p. 161–185). *Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates*.

Pinares-Garcia, P., Stratikopoulos, M., Zagato, A., Loke, H., & Lee, J. (2018). Sex : A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sciences*, *8*(8).

Plancher, G., Gyselinck, V., Nicolas, S., & Piolino, P. (2010). Age effect on components of episodic memory and feature binding: A virtual reality study. *Neuropsychology, 24*(3), 379–390.

Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., & Piolino, P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: influence of active and passive encoding.. *Neuropsychologia, 50*(5), 592–602.

Pliatsikas, C., Veríssimo, J., Babcock, L., Pullman, M. Y., Glei, D. A., Weinstein, M., Goldman, N., & Ullman, M. T. (2019). Working memory in older adults declines with age, but is modulated by sex and education. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, *72*(6), 1308-1327.

Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(4), 534-547.

Plihal, W., & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, *36*(5), 571-582.

Poisnel, G., Arenaza-Urquijo, E., Collette, F., Klimecki, O. M., Marchant, N. L., Wirth, M., de la Sayette, V., Rauchs, G., Salmon, E., Vuilleumier, P., Frison, E., Maillard, A., Vivien, D., Lutz, A., Chételat, G., & Medit-Ageing Research Group (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project : Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *4*, 714-723.

Pool, L. R., Weuve, J., Wilson, R. S., Bültmann, U., Evans, D. A., & Mendes de Leon, C. F. (2016). Occupational cognitive requirements and late-life cognitive aging. *Neurology*, *86*(15), 1386-1392.

Potvin, O., Lorrain, D., Forget, H., Dubé, M., Grenier, S., Préville, M., & Hudon, C. (2012). Sleep Quality and 1-Year Incident Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Adults. *Sleep*, *35*(4), 491-499.

Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2015). Physical Activity and Cognitive Vitality. *Annual Review of Psychology*, *66*(1), 769-797.

Prinelli, F., Yannakoulia, M., Anastasiou, C. A., Adorni, F., Di Santo, S. G., Musicco, M., Scarmeas, N., & Correa Leite, M. L. (2015). Mediterranean diet and other lifestyle factors in relation to 20-year all-cause mortality : A cohort study in an Italian population. *The British Journal of Nutrition*, *113*(6), 1003-1011.

Qureshi, A., & Ballard, R. D. Obstructive sleep apnea. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003 Oct;112(4):643-51.

Ramadan, W., Eschenko, O., & Sara, S. J. (2009). Hippocampal Sharp Wave/Ripples during Sleep for Consolidation of Associative Memory. *PLoS ONE*, *4*(8).

Ramos, A. R., Gardener, H., Rundek, T., Elkind, M. S. V., Boden-Albala, B., Dong, C., Cheung, Y. K., Stern, Y., Sacco, R. L., & Wright, C. B. (2016). Sleep disturbances and cognitive decline in the Northern Manhattan Study. *Neurology*, *87*(14), 1511-1516.

Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, *93*(2), 681-766.

Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science (New York, N.Y.)*, *315*(5817), 1426-1429.

Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., & Born, J. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nature Neuroscience*, *12*(4), 396-397.

Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., & Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, *27*(3), 395-401.

Rauchs, G., Carrier, J., & Peigneux, P. (2013). Sleep and Cognition in the Elderly. *Frontiers in Neurology*, *4*.

Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research*, *14*(2), 123-140.

Raven, F., Van der Zee, E. A., Meerlo, P., & Havekes, R. (2018). The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength : Implications for memory and cognitive function. *Sleep Medicine Reviews*, *39*, 3-11.

Rebok, G. W., Ball, K., Guey, L. T., Jones, R. N., Kim, H.-Y., King, J. W., Marsiske, M., Morris, J. N., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., & Willis, S. L. (2014). Ten-Year Effects of the ACTIVE Cognitive Training Trial on Cognition and Everyday Functioning in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *62*(1), 16-24.

Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., & Winter, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science (New York, N.Y.)*, *221*(4606), 182-184.

Rediehs, M. H., Reis, J. S., & Creason, N. S. (1990). Sleep in old age : Focus on gender differences. *Sleep*, *13*(5), 410-424.

Reese, C. M., & Cherry, K. E. (2002). The effects of age, ability, and memory monitoring on prospective memory task performance. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 9*(2), 98–113.

Rehel, S., Legrand, N., Lecouvey, G., Laniepce, A., Bertran, F., Fleury, P., Madeleine, S., Eustache, F., Desgranges, B., & Rauchs, G. (2019). Effects of Sleep and Age on Prospective Memory Consolidation : A Walk in a Virtual Museum. *Clocks & Sleep*, *1*(3), 332-351.

Reid, K. J., Martinovich, Z., Finkel, S., Statsinger, J., Golden, R., Harter, K., & Zee, P. C. (2006). Sleep : A marker of physical and mental health in the elderly. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *14*(10), 860-866.

Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., Naylor, E., Wolfe, L., & Zee, P. C. (2010). Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep medicine*, *11*(9), 934–940.

Reijnders, J., Heugten, C. van, & Boxtel, M. van. (2013). *Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment : A systematic review*. Consulté à l'adresse https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121333/

Rendell, P. G., & Thomson, D. M. (1999). Aging and prospective memory : Differences between naturalistic and laboratory tasks. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *54*(4), P256-269.

Rendell, Peter G., & Craik, F. I. M. (2000). Virtual week and actual week : Age-related differences in prospective memory. *Applied Cognitive Psychology*, *14*(7), S43-S62.

Rezaie, L., Fobian, A. D., McCall, W. V., & Khazaie, H. (2018). Paradoxical insomnia and subjective-objective sleep discrepancy : A review. *Sleep Medicine Reviews*, *40*, 196-202.

Ringli, M., & Huber, R. (2011). Developmental aspects of sleep slow waves : Linking sleep, brain maturation and behavior. *Progress in Brain Research*, *193*, 63-82.

Robles, T. F., & Menkin, J. A. (2015). Social Relationships and Health in Older Adulthood. In *Emerging Trends in the Social and Behavioral Sciences* (p. 1-15).

Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., & Morris, J. C. (2008). Alzheimer's and Cognitive Reserve. *Archives of neurology*, *65*(11), 1467-1471.

Roffwarg, H. P., Muzio, J. N., & Dement, W. C. (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science (New York, N.Y.)*, *152*(3722), 604-619.

Rogalski, Y., & Quintana, M. (2013). Activity Engagement in Cognitive Aging : A Review of the Evidence. *Perspectives on Neurophysiology and Neurogenic Speech and Language Disorders*, *23*, 35-44.

Rohwedder, S., & Willis, R. J. (2010). Mental Retirement. *The journal of economic perspectives : a journal of the American Economic Association*, *24*(1), 119-138.

Rudoy, J. D., Voss, J. L., Westerberg, C. E., & Paller, K. A. (2009). Strengthening Individual Memories by Reactivating them During Sleep. *Science (New York, N.Y.)*, *326*(5956), 1079.

Rusch, H. L., Rosario, M., Levison, L. M., Olivera, A., Livingston, W. S., Wu, T., & Gill, J. M. (2019). The effect of mindfulness meditation on sleep quality : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1445*(1), 5-16.

Russ, T. C., Hannah, J., Batty, G. D., Booth, C. C., Deary, I. J., & Starr, J. M. (2017). Childhood cognitive ability and incident dementia : The 1932 Scottish Mental Survey cohort into their tenth decade. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *28*(3), 361-364.

Saczynski, J. S., Pfeifer, L. A., Masaki, K., Korf, E. S. C., Laurin, D., White, L., & Launer, L. J. (2006). The effect of social engagement on incident dementia : The Honolulu-Asia Aging Study. *American Journal of Epidemiology*, *163*(5), 433-440.

Sala, G., & Gobet, F. (2019). Cognitive Training Does Not Enhance General Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(1), 9-20.

Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *16*(5), 754-760.

Santini, Z. I., Koyanagi, A., Tyrovolas, S., Mason, C., & Haro, J. M. (2015). The association between social relationships and depression : A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *175*, 53-65.

Santos, C. Y., Snyder, P. J., Wu, W.-C., Zhang, M., Echeverria, A., & Alber, J. (2017). Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk : A review and synthesis. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *7*, 69-87.

Sara, S. J. (2017). Sleep to Remember. *The Journal of Neuroscience*, *37*(3), 457-463.

Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P., & Schröder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, *196*(1), 90-95.

Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *25*(5), 625-633.

Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R. L., Sackheim, H. A., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks : A PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*, *19*(3), 1215-1227.

Schabus, M., Kerstin, H., Thomas, P., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Kloesch, G., Klimesch, W., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain research*, *1191*, 127-135.

Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007). The cognitive neuroscience of constructive memory : Remembering the past and imagining the future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *362*(1481), 773-786.

Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2007). Remembering the past to imagine the future : The prospective brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *8*(9), 657-661.

Schmidt-Wilcke, T., Rosengarth, K., Luerding, R., Bogdahn, U., & Greenlee, M. W. (2010). Distinct patterns of functional and structural neuroplasticity associated with learning Morse code. *NeuroImage*, *51*(3), 1234-1241.

Schmiedek, F., Lövdén, M., & Lindenberger, U. (2010). Hundred Days of Cognitive Training Enhance Broad Cognitive Abilities in Adulthood : Findings from the COGITO Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *2*.

Schmutte, T., Harris, S., Levin, R., Zweig, R., Katz, M., & Lipton, R. (2007). The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults : Results from the Bronx aging study. *Behavioral Sleep Medicine*, *5*(1), 39-56.

Schnitzspahn, K., Ihle, A., Henry, J., Rendell, P., & Kliegel, M. (2011). The age-prospective memory-paradox: An exploration of possible mechanisms. *International Psychogeriatrics, 23*(4), 583-592.

Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology, 49*(8), 1544–1553.

Schubert, C. C., Boustani, M., Callahan, C. M., Perkins, A. J., Carney, C. P., Fox, C., Unverzagt, F., Hui, S., & Hendrie, H. C. (2006). Comorbidity profile of dementia patients in primary care : Are they sicker? *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(1), 104-109.

Scullin, M. K. (2013). Sleep, Memory, and Aging : The Link Between Slow-Wave Sleep and Episodic Memory Changes from Younger to Older Adults. *Psychology and aging*, *28*(1), 105-114.

Scullin, M. K. (2017). Do Older Adults Need Sleep? A Review of Neuroimaging, Sleep, and Aging Studies. *Current sleep medicine reports*, *3*(3), 204-214.

Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015a). Is Cognitive Aging Associated with Levels of REM Sleep or Slow Wave Sleep? *Sleep*, *38*(3), 335-336.

Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015b). Sleep, Cognition, and Normal Aging : Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, *10*(1), 97-137.

Scullin, M. K., Gao, C., Fillmore, P., Roberts, R. L., Pruett, N., & Bliwise, D. L. (2019). Rapid eye movement sleep mediates age-related decline in prospective memory consolidation. *Sleep*, *42*(6).

Scullin, M. K., & McDaniel, M. A. (2010). Remembering to execute a goal : Sleep on it! *Psychological Science*, *21*(7), 1028-1035.

Scullin, M. K., McDaniel, M. A., & Shelton, J. T. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework : Evidence from Prospective Memory with Contextual Variability. *Cognitive psychology*, *67*(0).

Seeman, T. E., & Crimmins, E. (2001). Social environment effects on health and aging : Integrating epidemiologic and demographic approaches and perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *954*, 88-117.

Seeman, T. E., Lusignolo, T. M., Albert, M., & Berkman, L. (2001). Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high-functioning older adults : MacArthur studies of successful aging. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, *20*(4), 243-255.

Sexton, C. E., Walhovd, K. B., Storsve, A. B., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Accelerated Changes in White Matter Microstructure during Aging : A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, *34*(46), 15425-15436.

Sexton, C. E., Storsve, A. B., Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. Neurology, 83(11), 967–973.

Sexton, C. E., Zsoldos, E., Filippini, N., Griffanti, L., Winkler, A., Mahmood, A., Allan, C. L., Topiwala, A., Kyle, S. D., Spiegelhalder, K., Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Mackay, C. E., Johansen-Berg, H., & Ebmeier, K. P. (2017). Associations between self-reported sleep quality and white matter in community-dwelling older adults : A prospective cohort study. *Human Brain Mapping*, *38*(11), 5465-5473.

Shaffery, J. P., Lopez, J., Bissette, G., & Roffwarg, H. P. (2006). Rapid eye movement sleep deprivation revives a form of developmentally regulated synaptic plasticity in the visual cortex of post-critical period rats. *Neuroscience Letters*, *391*(3), 96-101.

Shao, Y., Lei, Y., Wang, L., Zhai, T., Jin, X., Ni, W., Yang, Y., Tan, S., Wen, B., Ye, E., & Yang, Z. (2014). Altered Resting-State Amygdala Functional Connectivity after 36 Hours of Total Sleep Deprivation. *PLoS ONE*, *9*(11).

Sharma, S., & Kavuru, M. (2010). Sleep and Metabolism : An Overview. *International Journal of Endocrinology*, *2010*.

Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review. *Alzheimer disease and associated disorders*, *25*(4), 289-304.

Siddarth, D., Siddarth, P., & Lavretsky, H. (2014). An observational study of the health benefits of yoga or tai chi compared with aerobic exercise in community-dwelling middle-aged and older adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *22*(3), 272–273.

Simons, D. J., Boot, W. R., Charness, N., Gathercole, S. E., Chabris, C. F., Hambrick, D. Z., & Stine-Morrow, E. A. L. (2016). Do « Brain-Training » Programs Work? *Psychological Science in the Public Interest: A Journal of the American Psychological Society*, *17*(3), 103-186.

Sindi, S., Kåreholt, I., Eskelinen, M., Hooshmand, B., Lehtisalo, J., Soininen, H., Ngandu, T., & Kivipelto, M. (2018). Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *Nutrients*, *10*(11).

Smart, E. L., Gow, A. J., & Deary, I. J. (2014). Occupational complexity and lifetime cognitive abilities. *Neurology*, *83*(24), 2285-2291.

Smith, G.L., Sala, S.D., Logie, R.H., & Maylor, E.A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory, 8 5*, 311-21 .

Smith, R.E., & Bayen, U.J. (2006). The source of adult age differences in event-based prospective memory: a multinomial modeling approach. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition, 32 3*, 623-35 .

Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., & Sherwood, A. (2010). Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance : A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic medicine*, *72*(3), 239-252.

Smith, P.J., & Blumenthal, J. A. (2016). Dietary Factors and Cognitive Decline. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *3*(1), 53-64.

Snowdon, D. A., & Nun Study. (2003). Healthy aging and dementia : Findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, *139*(5 Pt 2), 450-454.

Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M. A., Barrios, M., & Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*(7), 1114-1124.

Song, Y., Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., & Stone, K. L. (2015). Relationships Between Sleep Stages and Changes in Cognitive Function in Older Men : The MrOS Sleep Study. *Sleep*, *38*(3), 411-421.

Spencer, R. M. C., Gouw, A. M., & Ivry, R. B. (2007). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(7), 480-484.

Spira, A. P., Chen-Edinboro, L. P., Wu, M. N., & Yaffe, K. (2014). Impact of Sleep on the Risk of Cognitive Decline and Dementia. *Current opinion in psychiatry*, *27*(6), 478-483.

Spira, A. P., Gamaldo, A. A., An, Y., Wu, M. N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D. F., Ferruci, L., & Resnick, S. M. (2013). Self-Reported Sleep and β-Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA neurology*, *70*(12), 1537-1543.

Staff, R. T., Hogan, M. J., Williams, D. S., & Whalley, L. J. (2018). Intellectual engagement and cognitive ability in later life (the "use it or lose it" conjecture) : Longitudinal, prospective study. *BMJ*, *363*, k4925.

Steffener, J., Brickman, A. M., Rakitin, B. C., Gazes, Y., & Stern, Y. (2009). The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain imaging and behavior*, *3*(2), 142-153.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *8*(3), 448-460.

Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve : A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 589-593.

Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(3 Suppl 2), S69-74.

Stern, Y. (2009). Cognitive Reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015-2028.

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet neurology*, *11*(11), 1006-1012.

Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., Flynn, J., Sackeim, H., & van Heertum, R. (2005). Brain Networks Associated with Cognitive Reserve in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *15*(4), 394-402

Sterniczuk, R., Theou, O., Rusak, B., & Rockwood, K. (2013). Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Current Alzheimer Research*, *10*(7), 767-775.

Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature Neuroscience*, *3*(12), 1237-1238.

Strickland, J. C., & Smith, M. A. (2014). The anxiolytic effects of resistance exercise. *Frontiers in Psychology*, *5*, 753.

Strine, T. W., & Chapman, D. P. (2005). Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. *Sleep Medicine*, *6*(1), 23-27.

Ströhle, A. (2009). Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *116*(6), 777-784.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662.

Šušmáková, K. (2004). Human sleep and sleep EEG. *Measurement Science Review 4(2)*, 59-74.

Sutter, C., Zöllig, J., Allemand, M., & Martin, M. (2012). Sleep quality and cognitive function in healthy old age : The moderating role of subclinical depression. *Neuropsychology*, *26*(6), 768-775.

Taillard, J., Sagaspe, P., Berthomier, C., Brandewinder, M., Amieva, H., Dartigues, J.-F., Rainfray, M., Harston, S., Micoulaud-Franchi, J-A., & Philip, P. (2019). Non-REM Sleep Characteristics Predict Early Cognitive Impairment in an Aging Population. *Frontiers in Neurology*, *10*.

Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., McNaughton, B. L., & Fernández, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans : A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(3), 756-761.

Tamminen, J., Payne, J. D., Stickgold, R., Wamsley, E. J., & Gaskell, M. G. (2010). Sleep Spindle Activity is Associated with the Integration of New Memories and Existing Knowledge. *The Journal of Neuroscience*, *30*(43), 14356-14360.

Tardif, S., & Simard, M. (2011). Cognitive Stimulation Programs in Healthy Elderly : A Review [Research article].

Tempesta, D., Socci, V., De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2018). Sleep and emotional processing. *Sleep Medicine Reviews*, *40*, 183-195.

ten Brinke, L. F., Best, J. R., Crockett, R. A., & Liu-Ambrose, T. (2018). The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults : A study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, *18*.

ten Brinke, L. F., Bolandzadeh, N., Nagamatsu, L. S., Hsu, C. L., Davis, J. C., Miran-Khan, K., & Liu-Ambrose, T. (2015). Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume in Older Women with Probable Mild Cognitive Impairment : A 6-Month Randomized Controlled Trial. *British journal of sports medicine*, *49*(4), 248-254.

Teo, A. R., Choi, H., & Valenstein, M. (2013). Social Relationships and Depression : Ten-Year Follow-Up from a Nationally Representative Study. *PLoS ONE*, *8*(4).

Thomas, P. A. (2011). Trajectories of Social Engagement and Limitations in Late Life. *Journal of Health and Social Behavior*, *52*(4), 430-443.

Thomsen, D. K., Mehlsen, M. Y., Christensen, S., & Zachariae, R. (2003). Rumination—Relationship with negative mood and sleep quality. *Personality and Individual Differences*, *34*(7), 1293-1301.

Tian, Q., Chastan, N., Bair, W.-N., Resnick, S. M., Ferrucci, L., & Studenski, S. A. (2017). The brain map of gait variability in aging, cognitive impairment and dementia. A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *74*(Pt A), 149-162.

Tilley, A. J., & Empson, J. A. (1978). REM sleep and memory consolidation. *Biological Psychology*, *6*(4), 293-300.

Tomaszewski Farias, S., Schmitter-Edgecombe, M., Weakley, A., Harvey, D., Denny, K. G., Barba, C., Gravano, J. T., Giovannetti, T., & Willis, S. (2018). Compensation Strategies in Older Adults : Association With

Cognition and Everyday Function. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *33*(3), 184-191.

Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B : Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(2), 203-214.

Tomer, R., & Levin, B. E. (1993). Differential effects of aging on two verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills, 76*(2), 465–466.

Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1968). Observations on the brains of non-demented old people. *Journal of the Neurological Sciences*, *7*(2), 331-356.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis : A hypothesis. *Brain Research Bulletin*, *62*(2), 143-150.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, *10*, 49-62.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity : From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, *81*(1), 12-34.

Trawley, S. L., Law, A. S., & Logie, R. H. (2011). Event-Based Prospective Remembering in a Virtual World. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *64*(11), 2181–2193.

Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pébayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews, 24*, 232-262.

Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency : Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, *11*(1), 138-146.

Tsapanou, A., Gu, Y., O'Shea, D. M., Yannakoulia, M., Kosmidis, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Stern, Y., & Scarmeas, N. (2017). Sleep quality and duration in relation to memory in the elderly : Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet. *Neurobiology of Learning and Memory*, *141*, 217-225.

Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer research*, *8*(4), 354-360.

Tucker, M., McKinley, S., & Stickgold, R. (2011). Sleep Optimizes Motor Skill in the Elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(4), 603-609.

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (p. xiii, 423-xiii, 423). Oxford, England: Academic Press.

Tworoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(1), 41-48.

Umeda, S., Kurosaki, Y., Terasawa, Y., Kato, M., & Miyahara, Y. (2011). Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *49*(8), 2178-2184.

Umeda, S., Nagumo, Y., & Kato, M. (2006). Dissociative contributions of medial temporal and frontal regions to prospective remembering. *Reviews in the Neurosciences*, *17*(1-2), 267-278.

Uttl B. (2008). Transparent meta-analysis of prospective memory and aging. *PloS one*, *3*(2), e1568.

Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia : A systematic review. *Psychological Medicine*, *36*(4), 441-454.

Valtorta, N. K., Moore, D. C., Barron, L., Stow, D., & Hanratty, B. (2018). Older Adults' Social Relationships and Health Care Utilization : A Systematic Review. *American Journal of Public Health*, *108*(4), e1-e10.

Van Cauter, E., & Copinschi, G. (2000). Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, *10 Suppl B*, S57-62.

Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease : Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, *18*(5), 421-430.

Van de Rest, O., Berendsen, A. A., Haveman-Nies, A., & de Groot, L. C. (2015). Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia : A Systematic Review12. *Advances in Nutrition*, *6*(2), 154-168.

Van Den Berg, J. F., Van Rooij, F. J. A., Vos, H., Tulen, J. H. M., Hofman, A., Miedema, H. M. E., Neven, A. K., & Tiemeier, H. (2008). Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons. *Journal of Sleep Research*, *17*(3), 295-302.

Van Oostrom, S. H., Nooyens, A. C. J., van Boxtel, M. P. J., & Verschuren, W. M. M. (2018). Long sleep duration is associated with lower cognitive function among middle-age adults – the Doetinchem Cohort Study. *Sleep Medicine*, *41*, 78-85.

Van Someren, E.J., Lijzenga, C., Mirmiran, M., & Swaab, D.F. (1997). Long-Term Fitness Training Improves the Circadian Rest-Activity Rhythm in Healthy Elderly Males. *Journal of Biological Rhythms, 12*, 146 - 156.

Varrasse, M., Li, J. & Gooneratne, N. Exercise and Sleep in Community-Dwelling Older Adults. *Curr Sleep Medicine Rep* **1,** 232–240 (2015).

Vauzour, D., Camprubi-Robles, M., Miquel-Kergoat, S., Andres-Lacueva, C., Bánáti, D., Barberger-Gateau, P., Bowman, G. L., Caberlotto, L., Clarke, R., Hogervorst, E., Kiliaan, A. J., Lucca, U., Manach, C., Minihane, A. M., Mitchell, E. S., Perneczky, R., Perry, H., Roussel, A. M., Schuermans, J., Sijben, J., Spencer, J. P., Thuret, S., van de Rest, O., Vandewoude, M., Wesnes, K., Williams, R. J., Williams, R. S., & Ramirez, M. (2017). Nutrition for the ageing brain : Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Research Reviews*, *35*, 222-240.

Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Machulda, M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Rocca, W. A., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2014). Association of Lifetime Intellectual Enrichment with Cognitive Decline in the Older Population. *JAMA neurology*, *71*(8), 1017-1024.

Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging, 18*(2), 332–339.

Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *8*(2), 133-140.

Virta, J. J., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Räihä, I., Rinne, J. O., & Kaprio, J. (2013). Midlife Sleep Characteristics Associated with Late Life Cognitive Function. *Sleep*, *36*(10), 1533-1541.

Vitiello, M. V., Moe, K. E., & Prinz, P. N. (2002). Sleep complaints cosegregate with illness in older adults : Clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(1), 555-559.

Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Heo, S., Szabo, A. N., White, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Gothe, N., Olson, E. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of Brain Networks in a Randomized Intervention Trial of Exercise Training in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *2*.

Vuillemin, A., Oppert, J. M., Guillemin, F., Essermeant, L., Fontvieille, A. M., Galan, P., Kriska, A. M., & Hercberg, S. (2000). Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *32*(6), 1119-1124.

Vyazovskiy, V. V. (2015). Sleep, recovery, and metaregulation : Explaining the benefits of sleep. *Nature and Science of Sleep*, *7*, 171-184.

Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., & Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience*, *11*(2), 200-208.

Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., Cirelli, C., & Tononi, G. (2009). Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, *63*(6), 865-878.

Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learning & Memory*, *8*(2), 112-119.

Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1156*, 168-197.

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect : Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, *35*(1), 205-211.

Waller, K. L., Mortensen, E. L., Avlund, K., Osler, M., Fagerlund, B., Lauritzen, M., & Jennum, P. (2016). Subjective sleep quality and daytime sleepiness in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Sleep Medicine*, *17*, 165-173.

Wang, X., & Youngstedt, S.D. (2014). Sleep quality improved following a single session of moderate-intensity aerobic exercise in older women: Results from a pilot study. *Journal of sport and health science, 3 4*, 338-342 .

Wang, F., & Boros, S. (2019). The effect of physical activity on sleep quality : A systematic review. *European Journal of Physiotherapy*, *0*(0), 1-8.

Wang, W.-C., Daselaar, S. M., & Cabeza, R. (2017). Episodic Memory Decline and Healthy Aging ☆. In *Learning and Memory : A Comprehensive Reference* (p. 47 Ward, E. V., Berry, C. J., & Shanks, D. R. (2013). Age effects on explicit and implicit memory. *Frontiers in psychology*, *4*, 639.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale–Fourth Edition. Pearson; San Antonio, TX: 2009.

Wennberg, A. M. V., Wu, M. N., Rosenberg, P. B., & Spira, A. P. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia : A Review. *Seminars in neurology*, *37*(4), 395-406.

Westerberg, C. E., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M.-M., Marshall, L., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2015). Memory Improvement via Slow Oscillatory Stimulation during Sleep in Older Adults. *Neurobiology of aging*, *36*(9), 2577-2586.

Westwood, A. J., Beiser, A., Jain, N., Himali, J. J., DeCarli, C., Auerbach, S. H., Pase, M. P., & Seshadri, S. (2017). Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology*, *88*(12), 1172-1179.

Whalley, L. J., Starr, J. M., Athawes, R., Hunter, D., Pattie, A., & Deary, I. J. (2000). Childhood mental ability and dementia. *Neurology*, *55*(10), 1455-1459.

Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin, 121*(3), 331–354.

Wieloch, T., & Nikolich, K. (2006). Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(3), 258-264.

Wilckens, K.A., Aizenstein, H. J., Nofzinger, E. A., James, J. A., Hasler, B. P., Rosario-Rivera, B. L., Franzen, P., Germain, A., Hall, M. H., Kupfer, D. J., Price, J. C., Siegle, G. J., & Buysse, D. J. (2016). The Role of Non-Rapid Eye Movement Slow-Wave Activity in Prefrontal Metabolism across Young and Middle Age Adults. *Journal of sleep research*, *25*(3), 296-306.

Wilckens, Kristine A., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2012). Age-Related Decline in Controlled Retrieval : The Role of the PFC and Sleep. *Neural Plasticity*, *2012*.

Wilckens, Kristine A., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2018). Physical Activity and Cognition : A Mediating Role of Efficient Sleep. *Behavioral Sleep Medicine*, *16*(6), 569-586.

Wilckens, Kristine A., Woo, S. G., Kirk, A. R., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2014). The role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan. *Psychology and aging*, *29*(3), 658-665.

Williams, J. M., Kay, D. B., Rowe, M., & McCrae, C. S. (2013). Sleep Discrepancy, Sleep Complaint, and Poor Sleep Among Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *68*(5), 712-720.

Willis, S. L., & Schaie, K. W. (2009). Cognitive training and plasticity : Theoretical perspective and methodological consequences. *Restorative neurology and neuroscience*, *27*(5), 375-389.

Wilson, J. K., Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ivry, R. B., & Spencer, R. M. C. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, *33*(5), 991-1000.

Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science (New York, N.Y.)*, *261*(5124), 1055-1058.

Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, *69*(20), 1911-1920.

Wilson, Robert S., Barnes, L. L., Krueger, K. R., Hoganson, G., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *11*(4), 400-407.

Wilson, Robert S., Boyle, P. A., Yang, J., James, B. D., & Bennett, D. A. (2015). Early Life Instruction in Foreign Language and Music and Incidence of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, *29*(2), 292-302.

Wilson, Robert S., Boyle, P. A., Yu, L., Barnes, L. L., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2013). Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. *Neurology*, *81*(4), 314-321.

Wilson, Robert S., Segawa, E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2012). Influence of late-life cognitive activity on cognitive health. *Neurology*, *78*(15), 1123-1129.

Wilson, R.S., Barnes, L. L., Aggarwal, N. T., Boyle, P. A., Hebert, L. E., Mendes de Leon, C. F., & Evans, D. A. (2010). Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease(e–Pub ahead of print). *Neurology*, *75*(11), 990-996.

Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J., & Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective Pathways : Lifestyle activity, brain pathology and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiology of aging*, *35*(8), 1873-1882.

Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD005562.

Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring "the Knowledge" of London's Layout Drives Structural Brain Changes. *Current Biology*, *21*(24-2), 2109-2114.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Illiff, J. J., Takano, T., Deane, R., & Nedergaard, M. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science (New York, N.Y.)*, *342*(6156).

Xue, B., Cadar, D., Fleischmann, M., Stansfeld, S., Carr, E., Kivimäki, M., McMunn, A., & Head, J. (2018). Effect of retirement on cognitive function : The Whitehall II cohort study. *European Journal of Epidemiology*, *33*(10), 989-1001.

Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Satterfield, S., Rosano, C., Rubin, S. M., Ayonayon, H. N., & Harris, T. B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults. *Neurology*, *72*(23), 2029-2035.

Yaffe, Kristine, Falvey, C. M., & Hoang, T. (2014). Connections between sleep and cognition in older adults. *The Lancet. Neurology*, *13*(10), 1017-1028.

Yaffe, Kristine, Weston, A., Graff-Radford, N. R., Satterfield, S., Simonsick, E. M., Younkin, S. G., Kuller, L., Ayonayon, H. N., Ding, J., & Harris, T. B. (2011). Association of Plasma Beta-Amyloid Level and Cognitive Reserve with Subsequent Cognitive Decline. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *305*(3), 261-266.

Yaroush, R., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *Journal of Experimental Psychology*, *88*(3), 361-366.

Yates, J. A., Clare, L., Woods, R. T., & Cognitive Function and Ageing Study: Wales. (2017). What is the Relationship between Health, Mood, and Mild Cognitive Impairment? *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *55*(3), 1183-1193.

Yeh, S.-C. J., & Liu, Y.-Y. (2003). Influence of social support on cognitive function in the elderly. *BMC Health Services Research*, *3*, 9.

Young, T.B., Peppard, P.E., & Gottlieb, D.J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine, 165 9*, 1217-39 .

Youngstedt, S. D., O'Connor, P. J., & Dishman, R. K. (1997). The effects of acute exercise on sleep : A quantitative synthesis. *Sleep*, *20*(3), 203-214.

Youngstedt, Shawn D. (2005). Effects of exercise on sleep. *Clinics in Sports Medicine*, *24*(2), 355-365, xi.

Youngstedt, Shawn D, & Kline, C. E. (2006). Epidemiology of exercise and sleep. *Sleep and biological rhythms*, *4*(3), 215-221.

Yuenyongchaiwat, K., Pongpanit, K., & Hanmanop, S. (2018). Physical activity and depression in older adults with and without cognitive impairment. *Dementia & Neuropsychologia*, *12*(1), 12-18.

Zahodne, L. B., Stern, Y., & Manly, J. J. (2015). Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. *Neuropsychology*, *29*(4), 649-657.

Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., & Stern, Y. (2007). Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiology of Aging*, *28*(5), 784-798.

Zhou, Z., Wang, P., & Fang, Y. (2018). Social Engagement and Its Change are Associated with Dementia Risk among Chinese Older Adults : A Longitudinal Study. *Scientific Reports*, *8*.

Zielinski, M. R., McKenna, J. T., & McCarley, R. W. (2016). Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS neuroscience*, *3*(1), 67-104.

Zimmerman, M. E., Bigal, M. E., Katz, M. J., Brickman, A. M., & Lipton, R. B. (2012). Sleep Onset/Maintenance Difficulties and Cognitive Function in Nondemented Older Adults : The Role of Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *18*(3), 461-470.

Zimmermann, T. D., & Meier, B. (2006). The rise and decline of prospective memory performance across the lifespan. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, *59*(12), 2040-2046.

Zuelsdorff, M. L., Koscik, R. L., Okonkwo, O. C., Peppard, P. E., Hermann, B. P., Sager, M. A., Johnson, S. C., & Engelman, C. D. (2019). Social support and verbal interaction are differentially associated with cognitive function in midlife and older age. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, *26*(2), 144-160.

ANNEXES

CV Scientifique du Doctorant

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

État-civil

Nom : REHEL

Prénom : Stéphane

Né le 19 décembre 1993 à Cavaillon (Vaucluse, 84)

Nationalité : Français

Mail : rehelstephane@gmail.com

FORMATION

2016 – 2019 **Doctorat de Psychologie**

Centre Cyceron, Unité Inserm U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine – Caen, France
Université de Caen Normandie

2014 – 2016 **Master Neurosciences et Sciences des comportements**
Parcours Sciences des comportements
Université de Caen Normandie

2013 – 2014 **Licence professionnelle Santé**
Parcours Biologie Analytique et Expérimentale
IUT de Tours

2011 – 2013 **BTS Bioanalyses et contrôles**
Lycée Jean Rostand de Caen

PUBLICATIONS

En tant que premier auteur :

- **Effects of sleep and age on prospective memory consolidation: a walk in a virtual museum.**
  Rehel S*, Legrand N*, Lecouvey G, Lanièpce A, Bertran F, Fleury P, Madeleine S, Eustache F, Desgranges B, Rauchs G.
  Clocks & Sleep, 1(3), 332-351, ***2019***

- **Impact of lifestyle and cognitive reserve on the associatin between sleep and cognition in ageing.**
  Rehel S, André C, Ourry V, Moulinet I, Kuhn E, Touron E, Bertran F, de la Sayette V, Chételat G, Rauchs G, and Medit-Ageing Research Group.
  Article en préparation.

En tant que co-auteur :

- **Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits.**
  André C, Tomadesso C, de Florès R, Branger P, Rehel S, Mézenge F, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F, Chételat G, Rauchs G.
  Alzheimers Dement (Amst). ***2019****; 11: 142-150.*

- **Association of sleep-disordered breathing with gray matter volume, perfusion, glucose metabolism, and β-amyloid deposition in older adults.**
  André C, Rehel S, Kuhn E, Landeau B, Moulinet I, Touron E, Ourry V, Le Du G, Mézenge F, Tomadesso C, de Florès R, Bejanin A, Sherif S, Delcroix N, Manrique A, Abbas A, Marchant N, Lutz A, Klimecki O, Collette F, Arenaza-Urquijo EM, Poisnel G, Vivien D, Bertran F, de la Sayette V, Chételat G*, Rauchs G*, and the Medit-Ageing Reasearch Group.
  Article soumis.

- **Multimodal neuroimaging correlates of NREM and REM sleep EEG spectral power in aging.**
  André C, Rehel S, Kuhn E, Moulinet I, Landeau B, Le Du G, Mézenge F, de la Sayette V, Vivien D, Chételat G*, Rauchs G*, and the Medit-Ageing Research Group.
  Article en préparation.

- **The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults.**
  Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, Klimecki O, Marchant N, Wirth M, de la Sayette V, Rauchs G, Salmon E, Vuilleumier P, Frison E, Maillard A, Vivien D, Lutz A, Chételat G, and the Medit-Ageing Research Group.
  *Alzheimers Dement (N Y). **2018**; 4: 714-723.*

- **The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project.**
  Lutz A, Klimecki O, Collette F, Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Marchant N, de la Sayette V, Rauchs G, Salmon E, Vuilleumier P, Frison E, Vivien D, Chételat G, and the Medit-Ageing Research Group.
  *Alzheimers Dement (N Y). **2018**; 4: 756-764.*

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

En tant que premier auteur :

- **Effet de l'âge sur la consolidation de la mémoire prospective au cours du sommeil : une étude en réalité virtuelle.**
  Rehel S*, Legrand N*, Lecouvey G, Lanièpce A, Bertran F, Fleury P, Madeleine S, Eustache F, Desgranges B, Rauchs G.
  Communication orale – 42èmes Journées de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF) – 23 et 24 mai 2019, Lyon, France.
  Lauréat du prix de la ***meilleure communication orale***.

- **Links between circadian rhythm fragmentation, regular physical activity and amyloid burden in healthy older adults.**
  Rehel S, André C*, Arenaza-Urquijo E*, Ourry V, Mézenge F, Vivien D, Chételat G, Rauchs G.
  Poster – 24th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS) – 25 au 28 septembre 2018, Bâle, Suisse.
  Lauréat du prix du ***meilleur poster***.

- **Liens entre fragmentation du cycle veille-sommeil, activité physique régulière et charge amyloïde chez des sujets âgés sains.**
  Rehel S, André C*, Arenaza-Urquijo E*, Ourry V, Mézenge F, Vivien D, Chételat G, Rauchs G.
  Poster – Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer & les Syndromes Apparentés (RFMASA) – 11 au 14 juin 2018, Lille, France.

En tant que co-auteur :

- **Obstructive sleep apnea severity and brain integrity in ageing: a multimodal neuroimaging study.**
  André C, Rehel S, Kuhn E, Landeau B, de Florès R, Delcroix N, Vivien D, Chételat G*, Rauchs G*, and the Medit-Ageing Research Group.
  Communication orale (présentée par G Rauchs) – The Alzheimer's Association International Conference -AAIC) – 14 au 18 juillet 2019, Los Angeles, USA.

- **Impact de la fragmentatin du sommeil sur les atteintes cérébrales et cognitives chez des sujets âgés sains et des patients présentant des troubles cognitifs légers.**
  André C, Tomadesso C, de Florès R, Branger B, Rehel S, Mézenge F, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F, Chételat G*, Rauchs G*.
  Communication orale – Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer & les Syndromes Apparentés (RFMASA) – 11 au 14 juin 2018, Lille, France.

- **Impact de la durée de sommeil lent profond sur la charge amyloïde, la structure et la perfusion cérébrale au cours du vieillissement.**
  André C, Mary A, Rehel S, Tomadesso C, Kuhn E, Moulinet I, Mézenge F, Bertran F, Chételat G, Rauchs G.
  Poster – Le Congrès du Sommeil de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) – 23 au 25 novembre 2017, Marseille, France.

COMPÉTENCES

- **Enregistrements de sommeil :** polysomnographie et actimétrie (recueil, scorage et analyses des données).

- **Statistiques :** analyses avec Statistica, SPSS, R.

- **Langues :** Français (langue maternelle), Anglais (courant), Espagnol (notions de base).

DIFFUSION SCIENTIFIQUE

- Participation à l'organisation et à l'animation du stand de l'unité Inserm U1077 – EPHE – Unicaen (années 2016, 2017 et 2018).

- Présentation des travaux de thèse aux étudiants de licence 3 et de master 1.

- Formation d'un étudiant en 1ère année de thèse à la réalisation d'un examen de polysomnographie.

Titre : Modifications du sommeil au cours du vieillissement : impact sur la mémoire prospective et liens avec le style de vie.

Résumé : De nombreux travaux indiquent que le sommeil joue un rôle crucial dans la préservation des fonctions cognitives. Toutefois, l'avancée en âge s'accompagne de modifications de la qualité de sommeil, pouvant avoir un impact sur le processus de consolidation mnésique mais aussi sur le fonctionnement cognitif global. Parallèlement à cela, plusieurs études suggèrent qu'un style de vie sain, enrichi et cognitivement stimulant tout au long de la vie favoriserait le maintien d'un fonctionnement cognitif optimal à un âge avancé. Cependant, il n'y a à notre connaissance que peu de travaux ayant investigué l'impact du style de vie sur la relation entre le sommeil et la cognition au cours du vieillissement. Dans une première étude, nous avons montré un effet bénéfique du sommeil sur la consolidation et le rappel d'intentions de mémoire prospectives chez des sujets âgés. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence un effet délétère de l'âge sur le sommeil et la mémoire prospective. Dans un second travail, nous avons évalué l'impact de différents facteurs du style de vie sur la relation entre sommeil et cognition chez une population de sujets âgés. Les résultats ont révélé que l'engagement cognitif au cours de la vie modulait le lien entre le sommeil lent profond et la cognition. Ainsi, tandis que les individus fortement stimulés cognitivement pourront être en mesure de maintenir un fonctionnement cognitif efficace, même en cas de troubles du sommeil affectant la quantité de sommeil à ondes lentes, les individus moins stimulés sur le plan cognitif apparaîtraient plus vulnérables aux effets négatifs d'une réduction de sommeil lent profond. L'ensemble de ces résultats indique que la cognition à un âge avancé dépendrait de la qualité de sommeil mais aussi de l'engagement cognitif au cours de la vie. Une réflexion sur l'existence d'une fenêtre temporelle critique a également été soulevée en vue d'approfondir ces résultats.

Title: Age-related changes in sleep quality: impact on prospective memory and associations with lifestyle.

Abstract: Many studies report that sleep plays a crucial role for maintaining an efficient cognitive functioning. However, ageing is accompanied by changes in sleep quality, which may lead to an impairment in overall cognitive functioning. Otherwise, several studies support the idea that a healthy and cognitevily stimulating lifestyle would help to maintain an optimal cognitive functioning in old age. However, to our knowledge, the impact of lifestyle on the relationship between sleep and cognition during ageing has been little investigated. In a first study, we showed a beneficial effect of sleep on prospective memory performance in older adults. However, we did not show any deleterious effect of age on sleep and prospective memory. In a second work, we assessed the impact of different lifestyle factors on the association between sleep and cognition in a population of older adults. These results revealed that cognitive engagement throughout life modulates the link between slow-wave sleep and cognition. Thus, while highly cognitively stimulated individuals may be able to maintain effective cognitive functioning, even with sleep disorders affecting the amount of slow-wave sleep, less cognitively-stimulated individuals would appear more vulnerable to the effects of sleep disruption. All these results indicate that cognition in old age would depend on sleep quality but also cognitive engagement during life. We discuss the existence of a critical period in order to deepen these results.

Mots clés : Sommeil, cognition, vieillissement, style de vie, réserve cognitive

Key words : Sleep, cognition, ageing, lifestyle, cognitive reserve

Discipline : Psychologie

Laboratoire : Unité Inserm U1077 NIMH – EPHE – Université de Caen Normandie, CHU de Caen GIP CYCERON, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex