



**HAL**  
open science

# Dynamiques cérébrales des trajectoires cognitives dans le vieillissement normal

Kenza Bennis

► **To cite this version:**

Kenza Bennis. Dynamiques cérébrales des trajectoires cognitives dans le vieillissement normal. Psychologie. Normandie Université, 2024. Français. NNT : 2024NORMC017 . tel-04884579

**HAL Id: tel-04884579**

**<https://theses.hal.science/tel-04884579v1>**

Submitted on 13 Jan 2025

**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.

# THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **PSYCHOLOGIE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

## Dynamiques cérébrales des trajectoires cognitives dans le vieillissement normal

Présentée et soutenue par

**KENZA BENNIS**

**Thèse soutenue le 12/12/2024**

devant le jury composé de :

M. OLIVIER MARTINAUD	Professeur des universités PraticienHosp - Université de Caen Normandie (UCN)	Président du jury
M. FRANCIS EUSTACHE	Directeur d'Etudes EPHE - Université de Caen Normandie (UCN)	Membre du jury
M. THOMAS HINAULT	Chercheur - Institut national de la santé et de la recherche médicale	Membre du jury
M. PASCAL HOT	Professeur des universités - Université Grenoble Alpes	Membre du jury
MME CHRISTINE BASTIN	Chargé de recherche HDR - Université de Liège	Rapporteur du jury
MME VALENTINA LA CORTE	Maître de conférences HDR - Université Paris Cité	Rapporteur du jury

Thèse dirigée par **FRANCIS EUSTACHE** (Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH)) et **THOMAS HINAULT** (Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH))



# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, les Dr. Christine Bastin et Valentina La Corte, qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail de thèse. Je remercie également les Pr. Pascal Hot et Olivier Martinaud pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite également remercier chaleureusement le Pr. Francis Eustache. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre votre unité de recherche, ainsi que pour vos conseils avisés et votre soutien tout au long de ce projet de thèse.

Je te remercie Thomas, de m'avoir accompagnée tout au long de ces trois années intenses, et de m'avoir permis de saisir des opportunités qui ont élargi mes horizons. Je te remercie de m'avoir introduit au monde de la recherche et surtout de m'avoir transmis le virus de l'EEG. Grâce à tes conseils, j'apprends à façonner mon propre chemin dans ce domaine passionnant. J'espère que nous continuerons à nous croiser sur les sentiers de la recherche !

Je voudrais également remercier chaleureusement les Dr. Gilles Vandewalle et Fabienne Collette, ainsi que les membres de leurs équipes de recherche, de m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire du GIGA-CRC-In Vivo Imaging à Liège, de m'avoir permis d'explorer les données de l'étude COFITAGE et de m'avoir guidée et conseillée tout au long de mes réflexions. Nos échanges m'ont beaucoup appris sur le plan scientifique et mon séjour au sein de vos équipes m'a permis d'élargir mon regard sur le monde de la recherche.

Un grand merci également à l'ensemble des participants de l'étude COFITAGE, qui ont donné de leur temps, avec patience et entrain, pour les différentes phases du protocole, et ont rendu ainsi ce travail de thèse possible.

Je remercie le dispositif RIN Doctorant ainsi que l'INSERM pour le financement de cette thèse.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à l'ensemble des membres de l'unité. Merci à mes collègues devenues ami.e.s, pour leur soutien, leur bienveillance et pour tous les bons moments qui ont contribué à rendre ces années de thèse enrichissantes tant sur le plan professionnel que personnel.

Je n'oublie pas mes ami.e.s, dont le soutien indéfectible et les encouragements m'ont accompagné tout au long de cette aventure.

Enfin, je souhaite remercier de tout mon cœur ma famille, ma mère, mon frère, mon compagnon, pour leur amour, leur compréhension et leur patience. Leur soutien et leur bienveillance a été une source inestimable de motivation et d'inspiration.

*Gracias a la vida*

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE .....	8
CADRE THEORIQUE.....	12
<b>CHAPITRE 1 : Vieillessement cognitif normal et bases cérébrales associées .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Changements cognitifs au cours du vieillissement normal.....</b>	<b>14</b>
1.1. Hétérogénéité intra-individuelle des changements cognitifs .....	14
1.2. Variabilité inter-individuelle des changements cognitifs .....	15
1.3. Evaluer les changements cognitifs : l'examen neuropsychologique .....	16
1.3.1. L'examen des systèmes mnésiques .....	16
1.3.2. L'examen des fonctions exécutives.....	19
1.3.3. L'examen de l'attention.....	23
1.4. Les modèles théoriques du vieillissement cognitif .....	26
1.4.1. Le modèle des deux processus.....	26
1.4.2. Le modèle de limitation de ressources .....	26
1.4.3. L'hypothèse de dédifférenciation des fonctions cognitives .....	27
<b>2. Changements cérébraux associés au vieillissement cognitif normal .....</b>	<b>29</b>
2.1. Changements structuraux .....	29
2.1.1. Diminution du volume cérébral.....	29
2.1.2. Altérations de la substance blanche.....	29
2.2. Changements fonctionnels au cours du vieillissement .....	30
2.2.1. Réduction d'activations .....	30
2.2.2. Augmentation d'activations.....	31
2.3. Les modèles théoriques du vieillissement neurocognitif.....	34
2.3.1. HAROLD ( <i>Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults</i> ; Cabeza, 2002) 35	
2.3.2. PASA ( <i>Post-Ant Shift in Aging</i> ; Davis et al., 2008).....	36
2.3.3. CRUNCH ( <i>Compensation Related Utilization of Neural Circuit Hypothesis</i> ; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005).....	37
2.3.4. STAC ( <i>Scaffolding Theory of Aging and Cognition</i> ; Park & Reuter-Lorenz, 2009) 39	
<b>3. Conclusion.....</b>	<b>41</b>

<b>CHAPITRE 2 : vieillissement cognitif normal et communications neuronales synchronisées .....</b>	<b>43</b>
<b>1. L'électroencéphalographie .....</b>	<b>43</b>
1.1. Dispositif d'acquisition .....	43
1.2. Analyse du signal .....	46
1.2.1. Potentiels évoqués .....	46
1.2.2. Temps-fréquence .....	48
1.3. Reconstruction de sources.....	50
<b>2. Rythmes, synchronisation de phase et cognition .....</b>	<b>51</b>
2.1. Delta (0.5 – 4 Hz).....	53
2.2. Thêta (4 – 7 Hz) .....	53
2.3. Alpha (8 – 13 Hz) .....	54
2.4. Bêta (14 – 30 Hz).....	55
2.5. Gamma (30 – 100 Hz).....	55
<b>3. Rythmes cérébraux dans le vieillissement normal .....</b>	<b>56</b>
3.1. Ralentissement local des rythmes cérébraux .....	57
3.2. Désynchronisation des communications cérébrales.....	57
3.3. Hyper-synchronisation et processus adaptatifs .....	58
<b>4. Conclusion.....</b>	<b>59</b>

<b>CHAPITRE 3 : Vieillissement cognitif normal et fluctuations des réseaux cérébraux au repos.....</b>	<b>62</b>
<b>1. Connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos.....</b>	<b>64</b>
1.1. Organisation topologique des réseaux cérébraux au repos .....	64
1.2. Modélisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos ....	67
1.2.1. Mesures de connectivité fonctionnelle en IRMf.....	67
1.2.2. Mesures de connectivité fonctionnelle en EEG.....	68
1.2.3. Théorie des graphes .....	70
1.2.3.1. La ségrégation fonctionnelle.....	71
1.2.3.2. L'intégration fonctionnelle .....	72
1.3. Réorganisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos associée au vieillissement cognitif.....	73
1.3.1. Augmentation de l'intégration fonctionnelle.....	74
1.3.2. Diminution de la ségrégation fonctionnelle.....	74

<b>2. Fluctuations temporelles de la connectivité fonctionnelle des réseaux au repos et vieillissement cognitif normal .....</b>	<b>77</b>
2.1. Organisation temporelle des réseaux au repos .....	77
2.2. Fluctuations de l'activité des réseaux au repos au cours de l'enregistrement associées au vieillissement cognitif .....	78
2.2.1. Fluctuations globales de l'activité des réseaux cérébraux au repos associées au vieillissement cognitif .....	79
2.2.2. Fluctuations de la connectivité fonctionnelle inter- et intra-réseaux au repos associées au vieillissement cognitif.....	80
2.3. Influence des rythmes biologiques sur les fluctuations de l'activité cérébrale.....	85
2.3.1. Fluctuations circadiennes de l'activité cérébrale .....	85
2.3.2. Fluctuations ultradiennes de l'activité cérébrale .....	87
2.4. Fluctuations journalières globales de l'activité des réseaux cérébraux au repos ...	89
2.5. Mesures de graphes des fluctuations journalières de l'activité des réseaux cérébraux au repos .....	90
<b>3. Conclusion.....</b>	<b>92</b>
<b>CHAPITRE 4 : Problématique de recherche .....</b>	<b>94</b>
<b>CHAPITRE 5 : Etudes expérimentales .....</b>	<b>99</b>
Etude 1 : Fluctuations globales journalières des rythmes cérébraux en EEG de repos associées au vieillissement cognitif normal .....	99
Objectifs.....	99
Matériels et Méthodes .....	100
Synthèse des résultats .....	102
Conclusion .....	103
Valorisation .....	104
Etude 2 : Etude en réseau multicouche des dynamiques journalières des réseaux cérébraux prédictives des trajectoires cognitives au cours du vieillissement normal.....	116
Objectifs.....	116
Matériels et Méthodes .....	117
Synthèse des résultats .....	119
Conclusion .....	122
Valorisation .....	122

<b>CHAPITRE 6 : Discussion générale .....</b>	<b>164</b>
<b>1. Rappel du cadre théorique et des principaux objectifs .....</b>	<b>164</b>
<b>2. Synthèse des principaux résultats .....</b>	<b>166</b>
2.2. Etude 1 : Fluctuations journalières globales et vieillissement cognitif normal ...	166
2.3. Etude 2 : Dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle et vieillissement cognitif normal.....	167
<b>3. Dynamiques temporelles des réseaux cérébraux au repos dans le vieillissement cognitif normal .....</b>	<b>170</b>
3.1. Dynamiques journalières de rythmes cérébraux thêta et gamma.....	170
3.1.1. Fluctuations globales des rythmes cérébraux au cours de la journée .....	170
3.1.2. Le chronnectome au cours de la journée .....	173
3.1.3. 1ère perspective : moment de la journée des examens de neuroimagerie ...	176
3.2. Associations distinctes avec le fonctionnement cognitif .....	177
3.2.1. Fluctuations journalières thêta associées aux performances mnésiques en ligne de base et au score de déclin mnésique après sept ans de suivi longitudinal .....	177
3.2.2. Fluctuations journalières gamma associées aux performances exécutives et attentionnelles en ligne de base .....	180
3.2.3. 2ème perspective : contribution aux modèles neurocognitifs .....	182
3.3. Associations distinctes avec les marqueurs métaboliques .....	184
3.3.1. Rythmes thêta associés au marqueur tau .....	184
3.3.2. Rythmes gamma associés aux taux de dépôt précoce des protéines $\beta$ -amyloïde	184
3.4. Implication de réseaux cérébraux communs .....	186
3.4.1. Dynamiques journalières du modèle tripartite : SN, CEN et DMN .....	186
3.4.2. Pluri-potentialité des réseaux cérébraux.....	187
3.4.3. Etude des réseaux au repos .....	189
3.4.4. 4ème perspective : les « <i>brain fingerprints</i> » .....	191
3.4.5. 5ème perspective : les « <i>Travelling waves</i> » .....	191
<b>4. Apports de l'usage de l'EEG dans la clinique du vieillissement cognitif normal</b>	<b>193</b>
4.1. Marqueurs précoces du vieillissement .....	193
4.1.1. Marqueurs diagnostiques : détecter la pathologie .....	194
4.1.2. Marqueurs pronostiques : prédire les trajectoires cognitives .....	194
4.1.3. Marqueur de suivi : prédire pour intervenir, un enjeu clinique .....	195
4.2. 6ème perspective : Contribution à l'âge neurocognitif.....	196
<b>5. Conclusion.....</b>	<b>198</b>

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>200</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>248</b>
<b>ANNEXE 1 : Article de revue publié en 1<sup>er</sup> auteur .....</b>	<b>248</b>
<b>ANNEXE 2 : Poster présenté lors des Journées d'études du vieillissement (JEV), en 2023 .....</b>	<b>260</b>
<b>ANNEXE 3 : Poster présenté lors du congrès international OHBM (Organisation for Human Brain Mapping), en 2023.....</b>	<b>261</b>
<b>ANNEXE 4 : Poster présenté lors du congrès de la Société de Psychophysologie et Neurosciences Cognitives (SPNC), octobre 2023 .....</b>	<b>262</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>263</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>264</b>

# TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Hétérogénéité des changements cognitifs au cours du vieillissement (Adapté de Park et al., 2002). .....	15
<b>Figure 2.</b> Mécanismes de compensation cérébrale. ....	34
<b>Figure 3.</b> Illustration du modèle HAROLD ( <i>Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults</i> ). Adapté de Cabeza, 2002.....	35
<b>Figure 4.</b> Illustration du modèle PASA ( <i>Post-Ant Shift in Aging</i> ). ....	37
<b>Figure 5.</b> Illustration du modèle CRUNCH ( <i>Compensation Related Utilization of Neural Circuit Hypothesis</i> ). Adapté de Cabeza et al., 2018.....	38
<b>Figure 6.</b> Illustration du modèle STAC-r ( <i>Scaffolding Theory of Aging and Cognition – revised</i> ). Extrait de Reuter-Lorenz & Park, 2014.....	40
<b>Figure 7.</b> Enregistrement du signal EEG. Extrait de Bennis, Eustache & Hinault, 2022.....	45
<b>Figure 8.</b> Analyse du signal EEG. Adapté de Bennis, Eustache & Hinault, 2022. ....	49
<b>Figure 9.</b> Reconstruction de sources. Adapté de Bennis, Eustache & Hinault, 2022.....	51
<b>Figure 10.</b> Synchronisation de phase. Adapté de Courtney & Hinault, 2021. ....	52
<b>Figure 11.</b> Echelles d’observation et d’étude de l’activité cérébrale. Adapté de Betzel & Bassett., 2017, avec des éléments ajoutés issus de Farahani et al., 2019 et de Kondratova & Kondratov, 2012). ....	63
<b>Figure 12.</b> Réseaux de repos. Adaptée de Uddin et al., 2019.....	66
<b>Figure 13.</b> Illustration graphique de la mesure du <i>Phase Lags Index</i> . Adapté de Stam & van Straaten, 2012.....	68
<b>Figure 14.</b> Modélisation de la connectivité fonctionnelle inter et intra-réseaux en théorie des graphes et des mesures de ségrégation et d’intégration fonctionnelle. Eléments graphiques issus de Farahani et al., 2019 et Sporns & Betzel, 2016. ....	71

<b>Figure 15.</b> Changements de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos. Adapté de Deery et al., 2022. ....	73
<b>Figure 16.</b> Changements de ségrégation et d'intégration fonctionnelle au cours du vieillessement. Adapté de Chan et al., 2014. ....	75
<b>Figure 17.</b> Modélisation d'un réseau fonctionnel multicouche et de la matrice d'adjacence de modules correspondante. Eléments extraits de Canal-Garcia et al., 2024. ....	82
<b>Figure 18.</b> Influence des rythmes biologiques sur l'activité cérébrale. Adapté de Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021 et de Logan & McClung, 2019. ....	88

# INTRODUCTION GENERALE

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial qui s'accélère depuis plusieurs décennies. Selon les projections des Nations Unies, le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus devrait presque doubler d'ici 2050, passant de 703 millions en 2019 à 1,5 milliard (Nations Unies, 2019). Si cette évolution reflète des avancées positives en matière de santé publique, elle pose également des défis sociaux et économiques majeurs. En effet, l'augmentation du nombre de personnes âgées entraîne une demande plus importante en soins de santé, en services de soutien et en prestations de retraite, ce qui peut exercer une pression financière sur les gouvernements et les familles (Organisation mondiale de la santé ; OMS, 2015). De plus, le vieillissement démographique pourrait affecter le marché du travail et la croissance économique, en raison de la diminution de la population active et de l'augmentation du ratio de dépendance des personnes âgées (Commission européenne, 2018). Dans ce contexte, il est essentiel de comprendre les facteurs qui influencent le "bien vieillir" afin de promouvoir un vieillissement en bonne santé et de minimiser les impacts négatifs sur la l'individu et la société. Le concept de « bien vieillir » englobe non seulement la longévité, mais aussi le maintien des capacités physiques, cognitives et sociales qui permettent aux individus de participer activement à la vie de la société (Rowe & Kahn, 1997). Identifier les facteurs qui favorisent le bien vieillir peut aider à développer des interventions et des politiques visant à améliorer la qualité de vie des personnes âgées et à réduire les coûts associés aux soins de santé et à la perte d'autonomie.

Le vieillissement cognitif est un domaine clé dans la compréhension du bien vieillir. Les changements cognitifs liés à l'âge peuvent avoir un impact significatif sur l'autonomie et la qualité de vie des individus âgés (Harada et al., 2013). Cependant, le vieillissement cognitif est

## INTRODUCTION GENERALE

un processus très hétérogène, caractérisé par des variations intra- et interindividuelles significatives : chaque personne ne sera pas affectée de la même manière par le vieillissement, et tous les processus cognitifs ne vont pas évoluer de la même manière (Nyberg et al., 2012). En effet, certaines fonctions cognitives, telles que la mémoire de travail et les fonctions exécutives, tendent à décliner avec l'âge, tandis que d'autres fonctions cognitives comme la mémoire sémantique et les connaissances sur le monde, restent stables voire s'améliorent (Salthouse, 2010). Cette hétérogénéité des trajectoires cognitives individuelles reflète la complexité des modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles liées à l'âge (Cabeza et al., 2018).

L'enjeu des neurosciences cognitives, dans le champ du vieillissement, est d'identifier les marqueurs cérébraux associés au déclin cognitif, afin de mettre en place des interventions cognitives précoces. Dans ce courant de recherche, l'étude des rythmes cérébraux mesurés par électroencéphalographie (EEG) est en plein essor. En effet, les rythmes cérébraux ont été associés à divers processus cognitifs et reflètent de manière précoce les modifications cérébrales fonctionnelles liées à l'âge, en amont des altérations structurelles significatives (Klimesch, 1999 ; Courtney et Hinault, 2021). L'étude des rythmes cérébraux permet de tenir compte des dynamiques temporelles de l'activité des réseaux cérébraux, qui reflèteraient de manière plus sensible l'efficacité de la communication neuronale (Sporns et al., 2018 ; Calhoun, 2014). De plus, l'activité cérébrale fluctue au cours de la journée, selon une rythmicité circadienne, ce qui est associé à la variabilité journalière des performances cognitives (Schmidt et al., 2007). En ce sens, l'étude des dynamiques de l'activité cérébrale, à différentes échelles temporelles, pourrait expliquer l'hétérogénéité des trajectoires cognitives observées au cours du vieillissement (Garrett et al., 2011 ; He et al., 2020).

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux dynamiques journalières des réseaux cérébraux au repos chez les adultes âgés sans pathologie, via l'étude des rythmes

## INTRODUCTION GENERALE

cérébraux mesurés en EEG. L'objectif principal de ce travail de thèse est de déterminer comment les fluctuations journalières de ces rythmes sont associées aux performances cognitives et d'identifier des marqueurs rythmiques EEG prédictifs des trajectoires cognitives individuelles.

Nous aborderons dans un premier temps le cadre théorique dans lequel s'ancre ce travail de thèse. Le premier chapitre a pour objectif de présenter des modèles cognitifs et neurocognitifs qui ont été proposés pour rendre compte des changements cognitifs et cérébraux associés au vieillissement normal. Le second chapitre sera consacré à présenter l'apport de l'étude rythmes cérébraux, enregistrés en EEG, dans la compréhension des changements cognitifs liés à l'âge. Enfin, le dernier chapitre abordera les liens entre les dynamiques temporelles des réseaux cérébraux et les changements cognitifs observés au cours du vieillissement. Cette partie théorique nous permettra de mettre en lumière les connaissances actuelles, et de poser la problématique de cette thèse articulée autour des questions qui restent encore en suspens.

Dans un second temps, nous présenterons la partie expérimentale, constituée des deux études réalisées pendant la thèse. La première étude portera sur l'étude des fluctuations journalières globales des rythmes cérébraux associés aux performances cognitives des adultes âgés. Cette première étude a permis d'identifier des rythmes cérébraux et des réseaux cérébraux préférentiellement influencés par la rythmicité circadienne et qui semblent jouer un rôle dans le fonctionnement cognitif. La seconde étude a permis de préciser les dynamiques journalières de connectivité fonctionnelle de ces rythmes cérébraux au sein des réseaux cérébraux identifiés à l'issue de la première étude via l'utilisation d'une nouvelle approche : la modélisation multi-niveau. Ces mesures dynamiques journalières des rythmes cérébraux ont été associées à des mesures cognitives longitudinales afin de comprendre leur implication dans les trajectoires cognitives individuelles.

## INTRODUCTION GENERALE

Enfin, l'ensemble des résultats obtenus pendant cette thèse sera discuté au regard de la littérature, afin d'apporter de nouveaux éléments nécessaires à une meilleure compréhension du lien entre les rythmes cérébraux, leurs dynamiques journalières et les changements cognitifs observés dans le vieillissement normal. Ce travail de thèse présente un double enjeu, théorique et clinique. Sur le plan théorique, les dynamiques des réseaux cérébraux sont majoritairement étudiées à l'échelle d'un enregistrement, le plus souvent en imagerie par résonance magnétique (IRM), sans tenir compte du moment de la journée, négligeant ainsi l'influence des processus circadien sur l'activité cérébrale et cognitive. Ce travail pourrait contribuer à approfondir les connaissances actuelles sur les dynamiques journalières de l'activité rythmique des réseaux cérébraux associés au vieillissement cognitif. Sur le plan clinique, l'identification de marqueurs EEG prédictifs des performances cognitives, pourrait améliorer le dépistage précoce des adultes âgés à risque de déclin cognitif, ce qui permettrait de les orienter vers des interventions personnalisées pour maintenir ou améliorer leur fonctionnement cognitif.

## **CADRE THEORIQUE**

### **CHAPITRE 1 : Vieillessement cognitif normal et bases cérébrales associées**

L'un des enjeux fondamentaux de l'étude du vieillissement est de comprendre les changements cognitifs et les mécanismes cérébraux qui lui sont associés. Depuis les années 1980, les études menées ont majoritairement documenté l'impact négatif du vieillissement sur les fonctions cognitives, résultant du déclin de leurs corrélats cérébraux (Reuter-Lorenz, 2002). Cette approche, qui compare le fonctionnement cognitif de personnes âgées à celui de personnes adultes plus jeunes, tend à suggérer que le vieillissement cognitif serait un processus strictement déficitaire qui aboutit progressivement à la perte de capacités cognitives nécessaires au bon fonctionnement quotidien. L'âge adulte correspond ainsi à une période d'évolution, suivie d'une période d'involution que serait le vieillissement (Brouillet, 2011). Cependant, de plus en plus de recherches précisent que l'impact de l'avancée en âge diffère de façon marquée entre individus : si certaines personnes âgées présentent en effet un déclin marqué de leurs performances cognitives associé à une perte progressive d'autonomie, d'autres personnes maintiennent en revanche des performances cognitives similaires ou légèrement inférieures à celles de jeunes adultes, associées à un fonctionnement quotidien préservé. Un contraste identique existe entre les différentes fonctions cognitives, de telle sorte que certaines capacités cognitives déclinent plus ou moins fortement avec l'avancée en âge, tandis que d'autres processus cognitifs restent stables au cours du temps ou présentent même une évolution positive (Lindenberger, Li & Brehmer, 2002). Grâce à ces recherches, le vieillissement est de plus en plus appréhendé comme un processus adaptatif conduisant à une grande hétérogénéité de trajectoires cognitives. Parmi ces possibilités, nous nous intéressons particulièrement au

vieillessement cognitif dit « normal », caractérisé par des changements cognitifs qui n'entravent pas l'autonomie des personnes âgées (Salthouse, 2010).

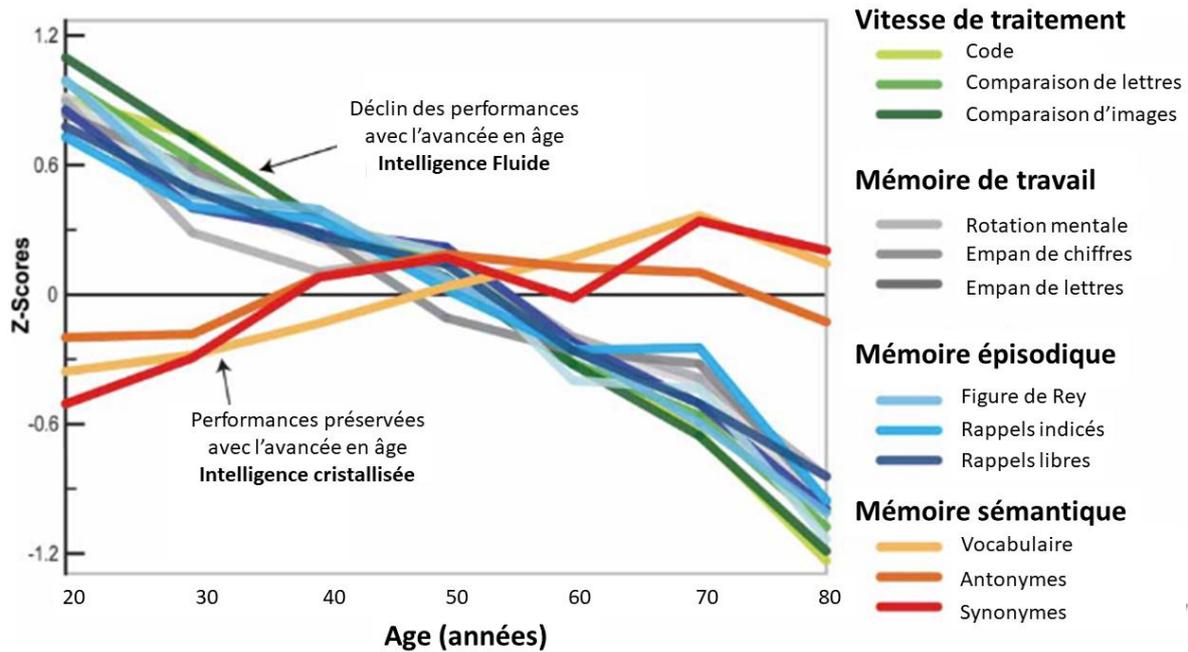
Ce premier chapitre sera donc dédié à décrire les changements cognitifs et cérébraux associés au vieillissement cognitif normal. Dans une première partie, nous commencerons par définir les notions d'hétérogénéité associées au vieillissement cognitif, à savoir l'hétérogénéité intra-individuelle (l'évolution des différents processus cognitifs entre eux), et l'hétérogénéité des performances cognitives entre individus. Nous détaillerons ensuite l'effet de l'âge observé pour chaque fonction cognitive évaluée au cours de l'examen neuropsychologique qui, comme nous le verrons, permet de situer les performances des individus parmi la large hétérogénéité des profils cognitifs des individus âgés. Nous aborderons enfin les modèles théoriques qui ont été proposés pour expliquer les changements cognitifs observés.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons aux changements cérébraux observés au cours du vieillissement et leurs associations avec les performances cognitives des personnes âgées. Nous exposerons alors les modèles théoriques qui ont été proposés pour rendre compte des mécanismes adaptatifs qui sous-tendent les changements cognitifs liés au vieillissement cognitif normal.

## **1. Changements cognitifs au cours du vieillissement normal**

### **1.1. Hétérogénéité intra-individuelle des changements cognitifs**

Les recherches sur le vieillissement cognitif ont majoritairement rapporté un déclin progressif de certaines fonctions cognitives. Ce déclin affecte précocement la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail (maintien et manipulation d'information à court terme) et la mémoire épisodique (encodage et rappel d'événements et de leurs contextes), tandis que les capacités de raisonnement et les fonctions exécutives (processus impliqués dans la régulation et le contrôle du comportement orienté vers un but) déclinent plus tardivement au cours du vieillissement (Salthouse, 2009, 2019). Cependant, le vieillissement se caractérise également par le maintien, voire l'amélioration d'autres fonctions cognitives, que sont la mémoire sémantique (expertises, connaissances sur le monde), la mémoire autobiographique (notamment pour les souvenirs de jeune adulte) et la mémoire procédurale automatique (Park and Reuter-Lorenz, 2009 ; voir Turrini et al., 2023 pour une revue). Le vieillissement cognitif est donc un processus hétérogène au vu de la nature des changements cognitifs qu'il induit et du décours temporel de ces changements (voir **Figure 1**). Cependant, ces changements cognitifs affectent de manière très différente les individus, ce qui induit également une grande hétérogénéité inter-individuelle des performances cognitives au cours du vieillissement.



**Figure 1.** Hétérogénéité des changements cognitifs au cours du vieillissement (Adapté de Park et al., 2002).

Les fonctions cognitives indiquées en déclin correspondent à l'intelligence fluide, tandis que les fonctions indiquées préservées correspondent à l'intelligence cristallisée, en accord avec le modèle des doubles processus (détaillé en 1.4.1).

## 1.2. Variabilité inter-individuelle des changements cognitifs

Les changements cognitifs cités précédemment ont majoritairement été mis en évidence dans des études transversales comparant les performances moyennes de groupe de sujets âgés aux performances moyennes de groupe de sujets adultes (Turrini et al., 2023). Cependant, si l'on s'intéresse à la variabilité des performances cognitives au sein de chaque groupe, on observe que les performances des personnes âgées sont plus hétérogènes que celles des sujets jeunes adultes. En effet, avec l'avancée en âge, on observe une augmentation de la variabilité inter-individuelle des trajectoires cognitives, avec des personnes âgées qui présentent un fonctionnement cognitif préservé et d'autres personnes du même âge qui présentent un déclin cognitif plus ou moins marqué (Nyberg et al., 2012). La variabilité des changements entre

individus s'explique par un ensemble de facteurs qui influent sur la trajectoire de l'individu à différents moments de sa vie. Certains de ces facteurs sont prédéterminés à la naissance tels que le statut socio-économique familial et les prédispositions génétiques aux pathologies. Certains autres facteurs sont définis par le parcours de vie plus ou moins choisi par l'individu tels que le niveau d'étude, le niveau d'activité physique, le niveau d'interaction sociales, l'alimentation, l'hygiène de vie ou encore les caractéristiques de son environnement (Livingston et al., 2020, 2024).

Dans le vieillissement cognitif, l'enjeu est donc de situer les performances cognitives d'une personnes âgées dans cette large variabilité des trajectoires cognitives. L'examen neuropsychologique permet d'établir le profil de performances cognitives d'un individu en évaluant séparément chaque fonction cognitive et en comparant les scores obtenus à ceux d'un groupe de référence partageant un certain nombre de caractéristiques biologiques et sociales. Dans la section suivante, nous détaillerons les changements cognitifs attendus au cours du vieillissement normal, lors de l'évaluation des grands domaines cognitifs que sont la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention.

### **1.3. Evaluer les changements cognitifs : l'examen neuropsychologique**

#### **1.3.1. L'examen des systèmes mnésiques**

Il existe plusieurs systèmes de mémoire spécialisés en fonction de la nature des informations mémorisées (événements vécus ou connaissances générales) et selon le niveau de conscience associé à ces informations (mémoire déclarative ou procédurale). L'impact du vieillissement sur la mémoire varie selon ces dimensions. Quelle que soit leur nature, ces systèmes de mémoire se décomposent en trois phases : l'encodage en mémoire de manière incidente ou volontaire, le stockage et la récupération explicite ou implicite de l'information stockée.

*La mémoire épisodique* (Tulving, 2001) est dédiée aux événements personnellement vécus et enregistrés dans un contexte temporo-spatial précis. Ce système de mémoire est la plupart du temps évalué par des tests consistant à mémoriser des listes de mots (modalité verbale) ou d'images (modalité visuelle) et à les rappeler après un certain temps, en rappel libre (sans indice) ou en rappel indicé (indication par la présentation de la catégorie sémantique du mot). Les capacités de récupération dépendent de la stratégie initiale mise en place pour optimiser le regroupement de l'information en catégories. Les tests les plus couramment utilisés sont le RLRI-16 ou épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (Grober & Buschke, 1987 ; Van der Linden et al., 2004) et le *California Verbal Learning Test* (CVLT ; Delis et al., 1987 ; Poitrenaud et al., 2007) pour évaluer la modalité verbale, et le Test de la figure de Rey (Rey, 1960), le Test de rétention visuelle de Benton (BVRT ; Benton, 1965) et le Test des portes (Baddeley et al., 1994) pour évaluer la modalité visuelle. La mémorisation à long terme de récits, évalué par le test Histoires Logiques (Wechsler, 2009), est parfois privilégiée pour sa meilleure validité écologique, c'est-à-dire qu'il reflèterait davantage les conditions de la vie quotidienne. Les performances de mémoire épisodique diminuent avec l'âge, et cela davantage en rappel libre qu'en rappel indicé (voir Cansino, 2009 pour une revue). La difficulté accrue en rappel libre proviendrait du coût cognitif que nécessite la mise en place de stratégies de catégorisation à l'encodage qui impacte l'initiation de la recherche des informations en mémoire.

*La mémoire sémantique* concerne l'ensemble de nos connaissances générales sur le monde, dont les connaissances lexico-sémantiques (le vocabulaire) et les connaissances conceptuelles (connaissances encyclopédiques ou croyances). Les connaissances lexico-sémantiques sont généralement évaluées à l'aide des épreuves de vocabulaire, de dénomination, de fluence verbale et catégorielle, d'appariement catégoriel et fonctionnel, et des tâches de catégorisation sémantique. Les connaissances conceptuelles sont le plus souvent évaluées à l'aide de

questionnaires de culture générale, par exemple le subtest information de la WAIS-IV (Wechsler, 2011). Les études ont montré que le stock de connaissances conceptuelles augmente au cours de la vie et se stabilise au cours du vieillissement (Nyberg et al., 1996 ; Verhaeghen, 2003 ; Grieder et al., 2012). Cependant, l'accès au stock de connaissances lexico-sémantiques est affecté au cours du vieillissement (Heine et al., 1999).

*La mémoire autobiographique* (Conway, 2001) est de nature épisodique et sémantique puisqu'elle est définie comme la mémoire des connaissances personnelles et des souvenirs spécifiques liés au passé de l'individu, accumulés depuis le plus jeune âge et qui lui permettent de construire un sentiment d'identité et de continuité (Piolino et al., 2000 ; Conway, 2005). La mémoire autobiographique est évaluée par des tests tels que le Test Episodique de Mémoire du Passé autobiographique (Piolino et al., 2000, 2003), permettant de mesurer la capacité des individus à se rappeler d'événements personnels marquants répartis sur 5 périodes de vie, de l'enfance aux 12 derniers mois de vie. Les scores prennent en compte la qualité et la quantité des souvenirs des événements de vie rapportés, ainsi que leur organisation temporelle. Une auto-évaluation basée sur le paradigme « Remember/Know » permet de distinguer si les réponses données sont de nature épisodique (Remember : se souvenir) ou sémantique (Know : savoir). Au cours du vieillissement normal, les études ont montré une préservation globale de la mémoire autobiographique au cours du vieillissement, avec un meilleur rappel de connaissances sémantiques et de souvenirs épisodiques appartenant à un passé lointain que proche (Ribot, 1881 ; Piolino et al., 2006 ; Frankenberg et al., 2020).

*La mémoire procédurale* (Squire, 1992) est une forme de mémoire implicite qui permet le stockage de procédures et d'habiletés acquises avec l'entraînement (tel que faire du vélo) et leur restitution automatique sans besoin d'en rappeler consciemment les étapes d'exécution. Les capacités en mémoire procédurale sont évaluées par des épreuves qui requièrent la rétention de nouvelles procédures pour les restituer à long terme. Parmi les tests les plus utilisés dans la

pratique clinique, la tour de Hanoi (Krikorian, Bartok & Gay, 1994) consiste à transférer d'une tige à une autre, selon certaines règles, un empilement d'anneaux de différentes tailles et couleurs. Un temps d'exécution et un nombre de mouvement minimaux rendent compte de l'acquisition de la procédure, dont la persistance peut être contrôlée les jours suivants. Ce système mnésique est le plus stable avec l'avancée en âge, les personnes âgées peuvent continuer à effectuer des tâches de différentes natures (cognitives, motrices, perceptives, perceptivo-motrices, etc.) et des routines anciennement apprises sans une diminution significative de leurs capacités. Cependant, l'apprentissage de nouvelles procédures est parfois plus ralenti chez les personnes âgées et nécessite plus de répétitions que les jeunes adultes (Toth-Faber et al., 2023).

### 1.3.2. L'examen des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives désignent l'ensemble des processus cognitifs de haut niveau permettant d'adapter son comportement à une situation complexe ou nouvelle, pour laquelle les comportements automatisés ne suffisent pas à atteindre le but visé (Diamond, 2013). Plusieurs taxonomies ont été proposées, la plus fréquemment utilisée étant celle de Miyake et al. (2000), qui distingue 3 processus exécutifs distincts bien qu'interdépendants : l'inhibition, la flexibilité cognitive et la mémoire de travail. Les performances exécutives seraient les premières à décliner avec l'avancée en âge (Collette & Salmon, 2014 ; West, 1996). Dans les sections suivantes, nous définirons ces trois processus exécutifs, leur mode d'évaluation et leur évolution au cours du vieillissement.

*L'inhibition* se définit comme la capacité de se retenir de produire une réponse automatique ou de ne pas prendre en compte des stimuli non pertinents pour réussir à achever un but (Bjorklund & Harnishfeger, 1995). Cette capacité entre en jeu dans toute situation inhabituelle dans laquelle les automatismes acquis par l'expérience ne sont pas adaptés pour atteindre un objectif

donné. Le jeu du « ni oui, ni non » au cours duquel on doit se retenir de répondre oui ou non à des questions fermées permet de se rendre compte que l'inhibition requière un coût cognitif important. En situation quotidienne, cela permet par exemple de lire un livre dans un environnement bruyant, en inhibant les bruits alentours pour parvenir à comprendre le texte lu. Les capacités d'inhibition sont évaluées par des épreuves de consignes conflictuelles, parmi lesquelles le Stroop (Stroop, 1935) est l'un des plus utilisé en pratique clinique. La tâche du Stroop se base sur la comparaison des performances en lecture (en termes de temps de lecture et de taux d'erreur) de deux planches de noms de couleurs : une planche contrôle où les noms de couleurs sont imprimés en noir, une planche « interférence » où les noms de couleurs sont imprimés dans une couleur congruente (« rouge » écrit en rouge) ou incongruente (« rouge » écrit en vert). La tâche consiste à nommer le plus rapidement la couleur de l'encre avec laquelle sont écrits les noms de couleur sur la planche « interférence », ce qui nécessite d'inhiber la lecture automatique du mot pour nommer correctement la couleur de l'encre. Le processus automatique de lecture de mot interfère ainsi avec le processus de dénomination de la couleur de l'encre nécessaire pour réussir la tâche, ce qui se traduit un temps de réponse et un taux d'erreurs plus importants que dans la condition contrôle de lecture simple.

Des études ont montré que les performances de sujets âgés d'âge moyen de 65 ans étaient significativement inférieures à celles de jeunes adultes âgés d'une vingtaine d'années, au test de Stroop (Daigneault et al., 1992 ; Wecker et al., 2000). Ainsi, il semblerait que les capacités d'inhibition déclinent précocement avec l'avancée en âge.

*La mémoire de travail* permet de maintenir à court terme des informations pertinentes tout en les manipulant mentalement alors même que l'on ne les perçoit plus (Baddeley & Hitch, 1974). Par exemple, lors d'un débat, cette capacité est nécessaire pour garder en tête les arguments que nous projetons d'avancer tout en écoutant la personne qui a la parole. Au fur et à mesure du débat, si nos arguments maintenus en mémoire de travail ne sont plus pertinents, la mise à jour

de la mémoire de travail permet de les remplacer par de nouveaux arguments plus appropriés ou de réorganiser ces idées de manière plus pertinente.

Les tests les plus fréquemment utilisés pour évaluer la mémoire de travail sont les tâches d'empan en ordre inverse sur du matériel verbal (Wechsler, 2009) ou visuel (Kessels et al., 2000) et les tâches de mise à jour, de type n-back (Kirchner, 1958). Dans les tâches d'empan en ordre inverse, l'examineur énonce une suite d'items (ex : des chiffres, 4-5-2) de longueur croissante, à rappeler immédiatement dans l'ordre inverse (ici : 2-5-4). Le sujet doit donc maintenir en mémoire la liste dans l'ordre initial tout en la manipulant pour la restituer dans l'ordre demandé. Cette tâche permet de définir l'empan en mémoire de travail, qui correspond à la longueur maximale d'items rappelés. Les tâches de n-back (1-back, 2-back ou 3-back) permettent, quant à elles, de cibler spécifiquement l'évaluation de la mise à jour de la mémoire de travail. Par exemple, pour une tâche de 3-back, l'examineur énonce des lettres à voix haute, et, après chaque lettre, le sujet doit indiquer si elle est la même que la lettre énoncée 3 positions auparavant (ex : « F, J, U, H, K, U » ; oui ou non ? la réponse est oui). Le sujet doit sans cesse mettre à jour sa réponse à chaque nouvelle lettre énoncée.

Les études montrent que les adultes âgés ont des performances inférieures pour ces deux tâches par rapport aux jeunes adultes, et ce d'autant plus que le nombre d'items à réorganiser (empan inversé) ou à mettre à jour (2 ou 3-back) est élevé, reflétant un coût cognitif important (Van der Linden et al., 1994 ; Belleville et al., 1996 ; voir Salthouse, 1990, 1994 pour des revues). Ils sont notamment plus lents pour répondre et commettent plus d'erreurs (Wild-Wall, Falkenstein, & Gajewski, 2011).

*La flexibilité cognitive* se définit comme la capacité d'alterner efficacement entre différentes activités cognitives, ce qui nécessite l'inhibition de l'activité en cours et la mise à jour de la mémoire de travail pour maintenir et traiter la nouvelle activité (Best, Miller, & Jones, 2009 ; Blaye & Jacques, 2009). Eslinger et Grattan (1993) distinguent la flexibilité « réactive » de la

flexibilité « spontanée ». La flexibilité réactive s'exprime lorsque l'environnement change, ce qui nécessite de changer d'activité (cognitive ou comportementale) pour adapter la conduite (arrêter de travailler pour répondre au téléphone). La flexibilité spontanée renverrait à la capacité à produire spontanément des réponses variées dans un environnement stable qui ne contraint pas nécessairement au changement (adopter différents points de vue concernant une situation). La flexibilité réactive est le plus souvent évaluée par le *Trail Making Test* (TMT ; Partington & Leiter, 1949 ; Reitan, 1958) tandis que la flexibilité spontanée est évaluée par des tâches de fluences littérales et catégorielles (Cardebat et al., 1990).

Le TMT est divisé en 2 parties (TMT-A et TMT-B) au cours desquelles il s'agit de relier le plus rapidement possible des items répartis aléatoirement sur une feuille. Dans la partie A, les items sont des cercles numérotés de 1 à 25 qu'il s'agit de relier entre eux dans l'ordre croissant (1-2-3-4-5, etc.). La partie B contient quant à elle des cercles numérotés de 1 à 13 ainsi que des cercles contenant des lettres de A à I, qu'il faut relier en alternant entre les chiffres et les lettres en respectant l'ordre croissant et l'ordre alphabétique (1-A-2-B-3-C-4-D, etc.). Toute erreur est signalée par l'examineur sans arrêt du chronomètre, le sujet doit alors s'auto-corriger rapidement et continuer la tâche. Le temps total pour compléter chaque partie est enregistré, ainsi que le nombre d'erreurs commises. L'indice de flexibilité cognitive est calculé par la différence entre la partie B qui requiert l'alternance entre deux traitements cognitifs différents, et la partie A qui présente une tâche simple. L'analyse qualitative des erreurs renseigne sur la nature des difficultés rencontrées. Par exemple la tendance à persévérer dans un type de processus (1-A-B-C-D) indique une difficulté à se désengager d'un processus cognitif en cours. Les tâches de fluences lexicales et catégorielles consistent à citer en un temps restreint (généralement 2 minutes) respectivement le plus de mots possibles commençant par une lettre donnée (ex : lettre p) et le plus de mots possibles appartenant à une catégorie sémantique (ex :

les animaux). Sont comptabilisés comme erreurs les répétitions, les mots ne respectant pas les critères : les noms propres, les mots de la même famille et les mots étrangers.

Concernant la flexibilité réactive évaluée par le TMT, les adultes âgés sont globalement plus lents et commettent plus d'erreurs que les adultes jeunes. Ces résultats reflèteraient une plus grande difficulté à alterner entre différents processus cognitifs ou entre différentes tâches (Collins & Tellier, 1994 ; Drane et al., 2002) avec une tendance à la persévération (Mayr & Liebscher, 2001 ; Ridderinkhof et al., 2002). En revanche, les résultats sont moins convergents concernant les performances en flexibilité spontanée. Certaines études rapportent des performances inférieures aux jeunes adultes, uniquement pour les fluences littérales (Loonstra et al., 2001 ; Rodriguez-Aranda & Martinussen, 2006), d'autres rapportent un déclin des deux types de fluences (Rico Duarte et al., 2004 ; Raoux et al., 2010), tandis que d'autres ne rapportent aucun effet négatif de l'âge (Bryan et al., 1997 ; Kozora & Cullum, 1995 ; Mejia et al., 1998). Les personnes âgées auraient plus de difficulté à générer et à alterner spontanément entre des sources d'informations très différentes.

### 1.3.3. L'examen de l'attention

L'attention est un processus cognitif impliqué dans la sélection et la gestion des informations pertinentes pour nos activités quotidiennes. Elle se divise en 4 composantes : l'attention sélective ou focalisée, l'attention divisée ou partagée, l'attention soutenue ou vigilance, l'attention préparatoire ou alerte phasique (Van Zomeren & Brouwer, 1994). Les épreuves utilisées évaluent une ou plusieurs composantes attentionnelles, elles sont basées la plupart du temps sur la recherche de cibles (visuelles ou auditives) dans des conditions de complexité variable (en présence d'une amorce, avec des distracteurs plus ou moins nombreux, ou en présence d'une tâche additive). Les tests d2 (Brickenkamp & Zillmer, 1998), l'écoute dichotique et les paradigmes de double tâche sont les plus fréquemment utilisés. Le test d2 consiste à parcourir

le plus rapidement possible 14 lignes composées de « d » et de « p » accompagnés d'un à quatre traits au-dessus ou en dessous, et de cocher les « d » accompagnés de 2 traits tout en ignorant les autres stimuli. L'examineur indique au sujet de changer de ligne toutes les 20 secondes. Différents scores peuvent être calculés pour rendre compte des performances d'attention sélective et d'attention soutenue. Les tâches d'écoute dichotique (écoute simultanée de deux messages différents, un dans chaque oreille, puis rappels) et les paradigmes de double tâche (ex : mémorisation parallèle de listes de chiffres et de lettres) sont eux utilisés pour évaluer l'attention divisée. Une batterie d'évaluation des capacités attentionnelles (TAP/TEA ; Zimmermann & Fimm, 2017) propose des tests similaires dans une version informatisée, ce qui permet une plus grande précision dans l'administration et la cotation. Elle permet en plus l'évaluation de l'attention préparatoire, par une tâche nécessitant d'appuyer sur une touche dès qu'un signal sonore ou visuel est présenté. Globalement, les épreuves attentionnelles sont généralement rapides (quelques minutes), sauf celles destinées à évaluer les capacités d'attention soutenue qui nécessitent d'être plus longues et monotones.

*L'attention sélective* est la capacité à se focaliser sur une information pertinente en ignorant les distractions. Elle nous permet par exemple de suivre le cours d'une conversation dans un lieu bruyant, en focalisant notre attention sur la personne qui nous parle. Avec l'âge, l'efficacité de l'attention sélective diminue, entraînant une plus grande difficulté à ignorer les informations non pertinentes et une augmentation des temps de réaction et des erreurs dans des tâches comme le test d2 (Gamboz, Russo, & Fox, 2002).

*L'attention soutenue* est la capacité à maintenir une attention constante et élevée sur une tâche pendant une longue durée. Les personnes âgées montrent une diminution de la capacité à maintenir l'attention soutenue, ce qui se traduit par une baisse de performance au fil du temps et une augmentation des erreurs (Giambra & Quilter, 1988 ; Mouloua & Parasuraman, 1995).

*L'attention divisée* permet de traiter plusieurs sources d'information simultanément ou de réaliser plusieurs tâches en parallèle. Le vieillissement entraîne une diminution des capacités d'attention divisée, rendant plus difficile la gestion simultanée de plusieurs tâches ou sources d'information (Inglis & Caird, 1963 ; Salthouse, Rogan, & Prill, 1984).

*L'attention préparatoire* est la capacité à se préparer à répondre à un stimulus ou à un événement anticipé. Le vieillissement affecte l'efficacité de l'attention préparatoire, avec des temps de réponse plus longs et une difficulté accrue à se préparer à des stimuli prévus (Bherer & Belleville, 2004 ; Salthouse, 1985).

En résumé, le vieillissement entraîne une diminution des performances dans la plupart des domaines cognitifs, et un maintien, voire une amélioration de certaines performances par l'expérience. Ces changements cognitifs sont hétérogènes d'une personne à une autre, ce qui induit une grande variabilité des trajectoires cognitives avec l'avancée en âge. Quelle que soit le domaine cognitif évalué, les résultats de l'examen neuropsychologique s'interprètent sur la base de modèles théoriques permettant d'élaborer des hypothèses sur l'origine des difficultés cognitives observées. Différents modèles théoriques ont été proposés depuis les années 1980 (voir Angel & Isingrini, 2015 pour une revue) pour expliquer les mécanismes sous-jacents aux performances cognitives au cours du vieillissement. Nous présentons ici les modèles des deux processus (Cattell, 1987 ; Craik & Bialystok, 2006), le modèle de limitation des ressources (Craik & Byrd, 1982 ; Hasher & Zacks, 1988 ; Salthouse, 1996 ; West, 1996) et l'hypothèse de différenciation des fonctions cognitives (Lindenberger & Baltes, 1994).

## **1.4. Les modèles théoriques du vieillissement cognitif**

### 1.4.1. Le modèle des deux processus

Le modèle des deux processus, introduit par Cattell (1987) et enrichi par Craik et Bialystok (2006), distingue l'intelligence fluide et l'intelligence cristallisée pour expliquer les effets du vieillissement sur la cognition. L'intelligence fluide se réfère aux capacités de raisonnement, de résolution de problèmes et de pensée abstraite, qui déclinent avec l'âge. En revanche, l'intelligence cristallisée, qui englobe les connaissances et les compétences accumulées au fil du temps, reste relativement stable, voire s'améliore avec le temps. Ce modèle tente d'expliquer l'hétérogénéité des changements cognitifs au cours du vieillissement, à savoir que certaines performances cognitives déclinent tandis que d'autres sont relativement préservées jusqu'à un âge avancé. Le modèle postule que les tâches cognitives sollicitant davantage l'intelligence fluide montrent une plus grande détérioration chez les personnes âgées, tandis que celles reposant sur l'intelligence cristallisée sont moins affectées. Par exemple, cela expliquerait le déclin des performances en mémoire de travail, associée à l'intelligence fluide, et le maintien des performances en mémoire sémantique, liée à l'intelligence cristallisée (voir **Figure 1**).

### 1.4.2. Le modèle de limitation de ressources

Le modèle de limitation de ressources, proposé par Craik et Byrd (1982), suggère que le déclin cognitif observé avec l'âge résulte d'une diminution progressive des ressources cognitives disponibles. En effet, ce modèle postule que (1) la mobilisation des fonctions cognitives implique un coût cognitif, (2) les ressources cognitives diminuent au cours du vieillissement, ce qui implique que (3) les différences liées à l'âge seront plus marquées lorsque le coût est important que lorsque le coût cognitif est faible. Ce modèle est soutenu par trois hypothèses principales :

*L'effet de complexité* : Plus une tâche est complexe, plus le coût cognitif est élevé, plus elle nécessite de ressources cognitives, et plus elle est affectée par le vieillissement. Les tâches simples, nécessitant peu de ressources, subissent moins les effets de l'âge. Cela expliquerait ainsi le déclin des performances des adultes âgés, en comparaison des adultes jeunes, dans les tâches attentionnelles et exécutives qui requièrent plusieurs étapes de traitement, telles que les paradigmes de doubles tâches ou les tâches d'inhibition du Stroop.

*Déficit d'auto-initiation* : Les personnes âgées ont des difficultés spécifiques à initier les processus cognitifs par elles-mêmes, surtout dans les tâches complexes qui demandent une auto-initiation importante. Cette hypothèse expliquerait que certaines études rapportent un déclin lié à l'âge plus marqué dans les tâches de fluence littérale que dans les tâches de fluence catégorielle, comme rapporté dans la section précédente. En effet, les fluences littérales, nécessitant d'initier par soi-même une stratégie de recherche en mémoire, demanderaient davantage de ressources attentionnelles que les fluences catégorielles, dont la consigne initierait l'activation d'une catégorie sémantique particulière.

*Support environnemental* : La quantité de ressources nécessaires à une tâche cognitive dépend également de l'aide contextuelle disponible. Cette hypothèse rejoint le profil de performances observé en mémoire épisodique dans les tâches de rappel, avec de moins bonnes performances des sujets âgés en rappel libre qu'en rappel indicé, en comparaison aux sujets jeunes adultes. Ainsi, une tâche de rappel indicé offrirait plus de soutien environnemental qu'une tâche de rappel libre. Les personnes âgées ont tendance à s'appuyer davantage sur les informations environnementales pour compenser leurs déficits cognitifs.

#### 1.4.3. L'hypothèse de dédifférenciation des fonctions cognitives

Proposée par Lindenberger et Baltes (1994), l'hypothèse de la dédifférenciation suggère que le vieillissement cognitif et sensoriel résulte de la réduction de la différenciation neuronale dans

le cerveau âgé. La spécialisation neuronale (différenciation) observée pendant le développement permet une efficacité maximale des fonctions cognitives. Cette spécialisation diminue avec l'âge, l'activité cérébrale est plus diffuse et moins spécifique, ce qui rend le traitement des informations moins efficient. Des études ont rapporté une moindre discriminabilité du signal neuronal (Li et al., 2001, 2004) et une moindre distinctivité des voies de traitement neuronales avec l'âge (Linderberger et Chicherio, 2008). Cette dédifférenciation neuronale aboutirait à une dédifférenciation progressive des fonctions cognitives et sensorielles. En effet, les fonctions sensorielles (comme la vision et l'audition) et les fonctions cognitives de haut niveau (comme la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention) partagent de plus en plus de variance avec l'âge, suggérant une base commune de dégradation neuronale. Ainsi, une déficience auditive peut entraîner des difficultés accrues dans le traitement cognitif, car les ressources cognitives doivent être détournées pour compenser la perte sensorielle. En ce sens, l'hypothèse de dédifférenciation est cohérente avec le modèle de limitation des ressources présenté précédemment.

Comme nous l'avons montré dans cette première partie, le vieillissement impacte différemment les processus cognitifs évalués lors de l'examen neuropsychologique : les fonctions exécutives, les capacités attentionnelles et la mémoire épisodique sont le plus souvent en déclin, tandis que la mémoire sémantique et la mémoire procédurale sont la plupart du temps préservées. Les modèles cognitifs proposés pour expliquer ces changements introduisent l'existence d'un lien avec le vieillissement cérébral – notamment l'hypothèse de la dédifférenciation, mais ne détaillent pas les mécanismes cérébraux à l'œuvre. En effet, les changements cognitifs reflètent des changements cérébraux induits par l'avancée en âge. Dans cette deuxième partie, nous décrirons les changements cérébraux associés au vieillissement cognitif ainsi que les modèles proposés pour donner une vision globale et intégrée de l'effet du vieillissement sur la neuro-cognition des individus âgés.

## **2. Changements cérébraux associés au vieillissement cognitif normal**

### **2.1. Changements structuraux**

#### 2.1.1. Diminution du volume cérébral

Les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré que le volume cérébral diminue de manière significative au cours du vieillissement, et que le rythme de ce déclin s'accroît avec l'avancée en âge (Raz et al., 1997, 2005). Cependant, toutes les structures cérébrales ne sont pas affectées de la même manière. Dans une revue de la littérature, Raz & Rodrigue (2006) rapportent une atrophie précoce et marquée du cortex préfrontal (corrélation moyenne entre volume et âge :  $r = -0,56$ ) mise en lien avec la diminution des capacités exécutives observée aux stades précoces du vieillissement (Gunning-Dixon & Raz, 2003). Ils rapportent également une atrophie des lobes temporaux ( $r = -0,37$ ) qui, associée à une diminution du volume hippocampique à partir de 50 ans (Allen et al., 2005), pourrait être liée au déclin des performances mnésiques (Raz, 2000). En revanche, les régions pariétales ( $r = -0,20$ ) et occipitales ( $r = -0,19$ ) présentent une atrophie moins prononcée. Ainsi, les études suggèrent que l'atrophie cérébrale suivrait un gradient antérieur/postérieur.

#### 2.1.2. Altérations de la substance blanche

La substance blanche, qui comprend les fibres nerveuses reliant les régions cérébrales entre elles, est également altérée au cours du vieillissement. Les études rapportent une diminution du volume global de la substance blanche (Greenwood, 2007 ; Kennedy et al., 2009), des lésions diffuses appelées « hyperintensités de la substance blanche » observées en imagerie structurelle (Hachinski, Potter, & Merskey, 1987), et une baisse de l'intégrité structurelle des fibres de substance blanche, mesurée par Imagerie du tenseur de diffusion (DTI ; *Diffusion Tensor Imaging*), qui suivent également un gradient antéro-postérieur avec une atteinte plus marquée

du cortex frontal (Fazekas et al., 2005 ; Head et al., 2004 ; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2005 ; Salat et al., 2005). Ces altérations de la substance blanche, liées au vieillissement, ont été associées à la baisse des performances dans des tâches de vitesse de traitement, de fonctions exécutives et de mémoire (Gunning-Dixon & Raz, 2003 ; Persson et al., 2006).

## **2.2. Changements fonctionnels au cours du vieillissement**

### 2.2.1. Réduction d'activations

Avec l'avancée en âge, les altérations cérébrales structurales et le déclin des fonctions cognitives sont souvent associés à une réduction des activations des réseaux cérébraux impliqués dans ces fonctions. Des études de neuroimagerie fonctionnelle ont montré des réductions d'activations chez les adultes âgés, en comparaison à des adultes jeunes, lors de tâches évaluant la mémoire épisodique, la mémoire de travail et le fonctionnement exécutif. Pour des tâches de mémoire épisodique, une méta-analyse a révélé des activations réduites dans des régions du cortex préfrontal droit et des lobes médio-temporaux lors de l'encodage chez les adultes âgés, et au niveau des régions occipitales lors de la récupération (Spreng, Wojtowicz & Grady, 2010). Ces sous-activations sont généralement associées à des performances cognitives inférieures et sont donc possiblement un facteur du déclin cognitif lié à l'âge. Une étude menée par Anderson et al. (2000) a montré que les jeunes adultes présentent un degré d'activation similaire aux adultes âgés en phase d'encodage, lorsque leur attention est divisée. Ce résultat intéressant semble indiquer que les diminutions d'activation liées à l'âge pourraient être mises en lien avec le modèle de limitation des ressources et donc interprété comme un déficit en ressources cognitives.

De plus, il est possible de rétablir le niveau d'activation dans les régions préfrontales à l'encodage et les performances en récupération des adultes âgés en les aidant à adopter des

stratégies de traitement efficaces qu'ils n'arrivent pas à initier par eux-mêmes (Logan et al., 2002). Ce résultat est en lien avec l'hypothèse du support environnemental décrite dans ce même modèle de limitation des ressources, et indique une relative préservation de la plasticité cérébrale permettant une réorganisation de l'activité cérébrale au cours du vieillissement, en l'absence de pathologie.

### 2.2.2. Augmentation d'activations

Malgré la diminution des activations constatée dans certaines régions cérébrales chez les adultes âgés, il faut garder en tête que les réseaux cérébraux activés pendant des tâches cognitives, par des adultes jeunes et âgés, présentent un large recouvrement avec des niveaux d'activation souvent équivalents (Nyberg et al., 2012 ; Spreng et al., 2010). Plus encore, les études en IRM fonctionnelles (IRMf) montrent que les adultes âgés présentent parfois des activations cérébrales supplémentaires, soit dans les mêmes régions que les jeunes adultes, soit dans des régions cérébrales non recrutées par les jeunes (Reuter-Lorenz & Park, 2010). Cette réorganisation de l'activation cérébrale est considérée comme un phénomène compensatoire adaptatif, ayant pour but de compenser la perte d'efficacité neuronale liée à l'âge par l'utilisation de réseaux cérébraux supplémentaires. On parle de « compensation réussie », lorsque les suractivations sont associées à des performances cognitives des adultes âgés similaires à celles des jeunes adultes, tandis qu'on parle de « tentative de compensation » lorsque les individus âgés présentent des performances inférieures aux jeunes adultes (Dennis & Cabeza, 2008 ; Reuter-Lorenz & Park, 2010). Cabeza et al. (2018) ont défini trois mécanismes de compensation différents, en fonction du pattern de suractivation observé (voir **Figure 3**) :

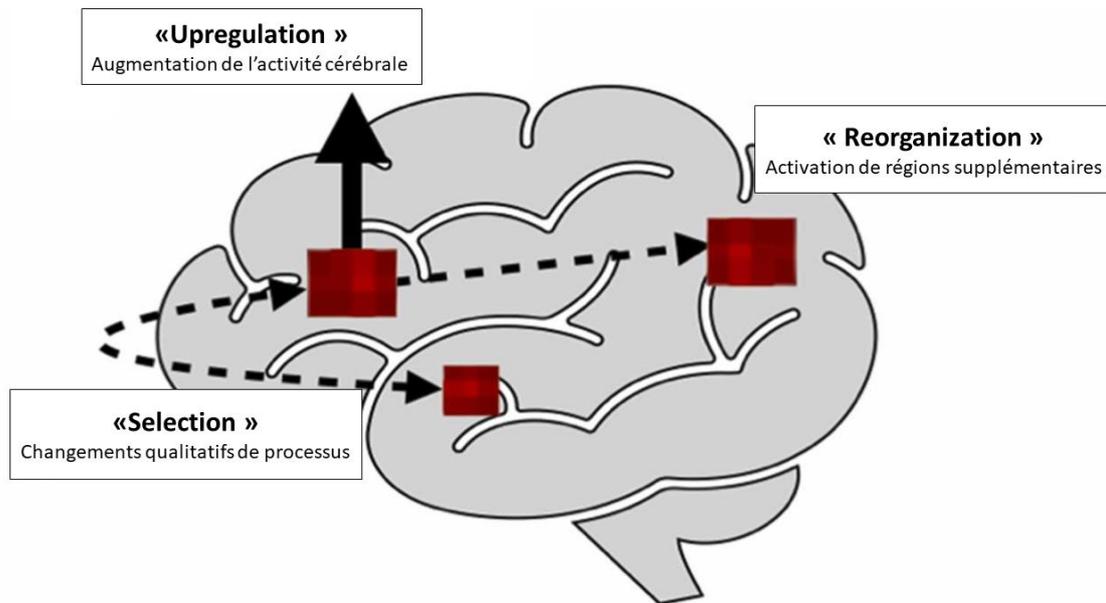
- 1) « *Compensation by upregulation* », qui peut se traduire comme la compensation par régulation à la hausse. Cela définit le fait qu'on observe une augmentation de l'activité

cérébrale des individus âgés, dans les mêmes régions cérébrales que les jeunes adultes, pour réussir une tâche complexe nécessitant un coût cognitif élevé (Spreng et al., 2010). Ces suractivations sont observées aussi bien en réalisation de tâches perceptives que de tâches cognitives de haut niveau. Elles concernent majoritairement les régions préfrontales (Cabeza, 2002) et pariétales (Angel et al., 2013 ; Huang et al., 2012). Cependant, l'activité cérébrale augmente jusqu'à un certain niveau de complexité de la tâche, puis diminue une fois cette limite dépassée (Reuter-Lorenz & Lustig, 2005). Ce phénomène de compensation peut ainsi être mis en parallèle avec le modèle de limitation des ressources abordé précédemment. Le niveau maximal d'activation reflèterait la limite des ressources neuronales disponibles et le déclin ensuite reflèterait l'effondrement des performances cognitives lorsque ces ressources sont dépassées.

- 2) « *Compensation by selection* » ou la compensation par sélection, recouvre le fait que les individus activent parfois des circuits neuronaux associés à des processus cognitifs différents de ceux utilisés par les jeunes adultes pour la réalisation d'une même tâche. En d'autres termes, pour réaliser une tâche, les individus âgés mettent en place des stratégies cognitives différentes que celles des jeunes adultes, moins coûteuse et moins efficaces que celles utilisées par les jeunes adultes, mais qui leur permettent tout de même d'égaliser leurs performances. Ils activent ainsi des réseaux neuronaux associés à ces stratégies cognitives alternatives qui mettent en jeu des processus cognitifs différents de ceux des jeunes adultes. Par exemple, lors d'une tâche d'apprentissage d'une liste de mots, pour des résultats de reconnaissance similaires, les jeunes adultes auront activé davantage l'hippocampe, tandis que les adultes âgés présentent une activation des aires parahippocampiques. Cependant, on remarque que le degré d'épisodicité associé aux mots reconnus est différent, c'est-à-dire que les jeunes adultes reconnaissent les mots avec leur contexte d'encodage, tandis que les adultes âgés se

basent davantage sur un sentiment de familiarité, moins coûteux cognitivement (Daselaar et al., 2006).

- 3) « *Compensation by reorganization* » ou compensation par réorganisation, s'observe lorsque des adultes âgés présentent des suractivations lors d'une tâche, dans des régions qui ne sont pas actives chez les adultes plus jeunes pour ce type de tâche. Cette réorganisation concerne majoritairement les régions préfrontales (Cabeza, 2002) et pariétales (Angel et al., 2013 ; Huang et al., 2011) et se caractérise le plus souvent par des activations bilatérales de régions normalement latéralisées chez les jeunes adultes (Madden et al., 2010 ; Craik & Salthouse, 2000 ; Lindenberger, 2014). En effet, au cours du développement se met en place la spécialisation hémisphérique, phénomène pendant lequel les régions cérébrales de l'hémisphère droit se spécialisent pour certains processus cognitifs (ex : l'encodage en mémoire épisodique), différents de ceux soutenus par l'hémisphère gauche (ex : la récupération en mémoire épisodique). De nombreuses études ont montré qu'au cours du vieillissement, la spécialisation hémisphérique se réduit et les deux hémisphères deviennent impliqués dans la réalisation de tâches cognitives (Manenti, Cotelli, & Miniussi, 2011 ; Rossi et al., 2004). La réorganisation de l'activité cérébrale par le recrutement d'aires cérébrales supplémentaires permettrait donc aux individus âgés de compenser les déficits cognitifs associés à la perte de spécialisation hémisphérique liée à l'âge.



*Figure 2. Mécanismes de compensation cérébrale.*

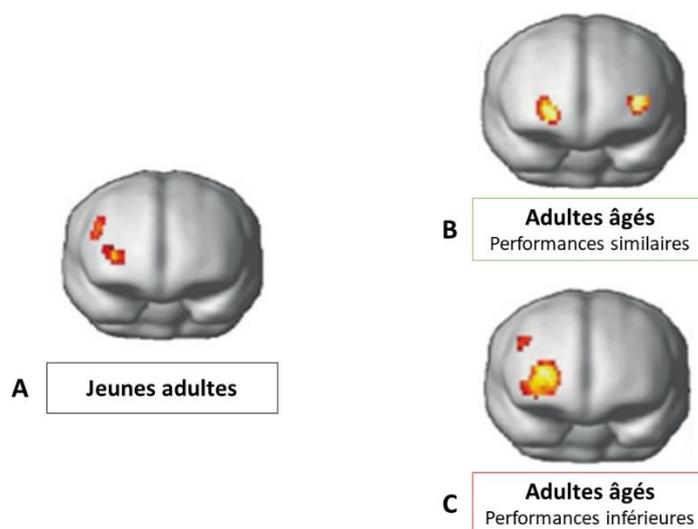
*Adapté de Cabeza et al., 2018.*

### 2.3. Les modèles théoriques du vieillissement neurocognitif

Les changements cognitifs observés au cours du vieillissement sont donc sous-tendus par des patterns de changements cérébraux structuraux et fonctionnels bien identifiés, qui renvoient aux modèles théoriques du vieillissement cognitif. Nous allons, dans cette section, présenter quatre modèles théoriques du vieillissement neurocognitif, établis pour expliquer les phénomènes de compensation observés, à savoir les modèles PASA (*Post-Ant Shift in Aging* ; Davis et al., 2008), HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults*; Cabeza, 2002), CRUNCH (*Compensation Related Utilization of Neural Circuit Hypothesis* ; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005) et STAC (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition* ; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

2.3.1. HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults; Cabeza, 2002)

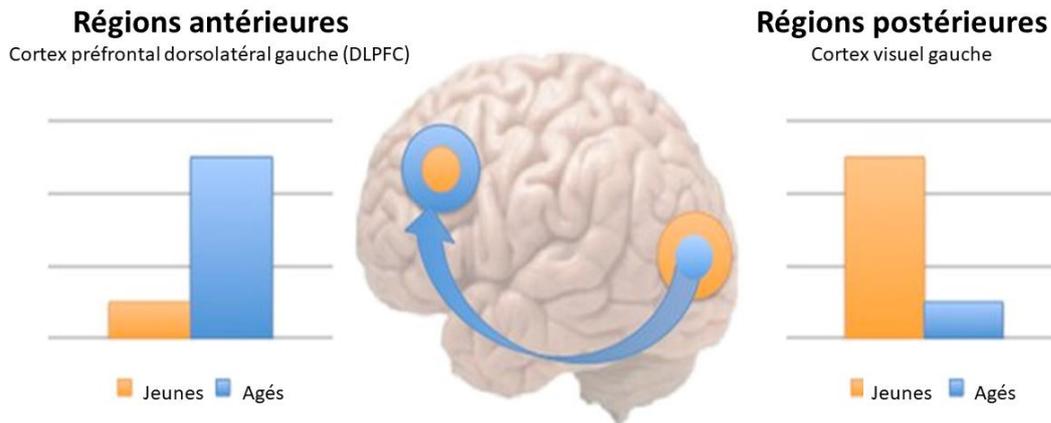
Ce modèle renvoie au concept de compensation par réorganisation (vu en 2.2.2), puisqu'il décrit une diminution de l'asymétrie interhémisphérique préfrontale au cours de tâches cognitives, permettant aux adultes âgés de maintenir de bonnes performances cognitives. Par exemple, en phase de récupération d'une tâche de mémoire épisodique, les jeunes adultes activent spécifiquement des régions préfrontales droites (voir **Figure 4A**), tandis que les adultes plus âgés avec des performances similaires recrutent les mêmes aires mais de manière bilatérale (voir **Figure 4B**). Notons que les personnes âgées dont les performances sont faibles présentent une activité préfrontale droite uniquement (voir **Figure 4C**). Cela semble confirmer que le recrutement supplémentaire des régions controlatérales permet de compenser la perte d'efficacité liée à l'âge de ces régions, en lien avec l'hypothèse de dédifférenciation. Ce modèle peut également être interprété en termes de limitation des ressources. En effet, les individus âgés recrutent plus de régions cérébrales (ou ressources cérébrales) pour réaliser des tâches dont le coût cognitif est devenu plus élevé que pour des individus jeunes.



**Figure 3.** Illustration du modèle HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults*). Adapté de Cabeza, 2002.

2.3.2. PASA (*Post-Ant Shift in Aging*; Davis et al., 2008)

Ce modèle décrit une augmentation des activations dans les régions préfrontales (antérieures), associées à une diminution des activations dans les régions occipitales (postérieures) au cours d'une tâche de mémoire épisodique chez des adultes âgés. Le pattern inverse est observé chez les adultes jeunes. Le modèle PASA indiquerait que les régions antérieures seraient suractivées chez les adultes âgés pour compenser le déclin dans des régions plus postérieures. Or, nous avons aussi évoqué précédemment que les altérations cérébrales (en termes d'atteintes structurales et de diminution d'activations) suivent un gradient antérieur/postérieur, tel que les régions antérieures seraient affectées de manière plus précoce et marquée. Ces deux constats ne sont pas contradictoires si on les met en perspective avec la compensation par réorganisation des réseaux cérébraux. Ainsi, les régions antérieures subissent le plus fortement les effets du vieillissement mais sont également celles que les individus âgés recrutent massivement pour compenser leurs déficits. Le modèle PASA prédit qu'avec l'âge, un changement s'opère, de sorte que les participants plus âgés présentent une plus grande activité dans le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (DLPFC) et une moindre activité dans le cortex visuel gauche lors de tâches de mémorisation, tandis que les adultes plus jeunes présentent le schéma inverse (voir **Figure 5**).



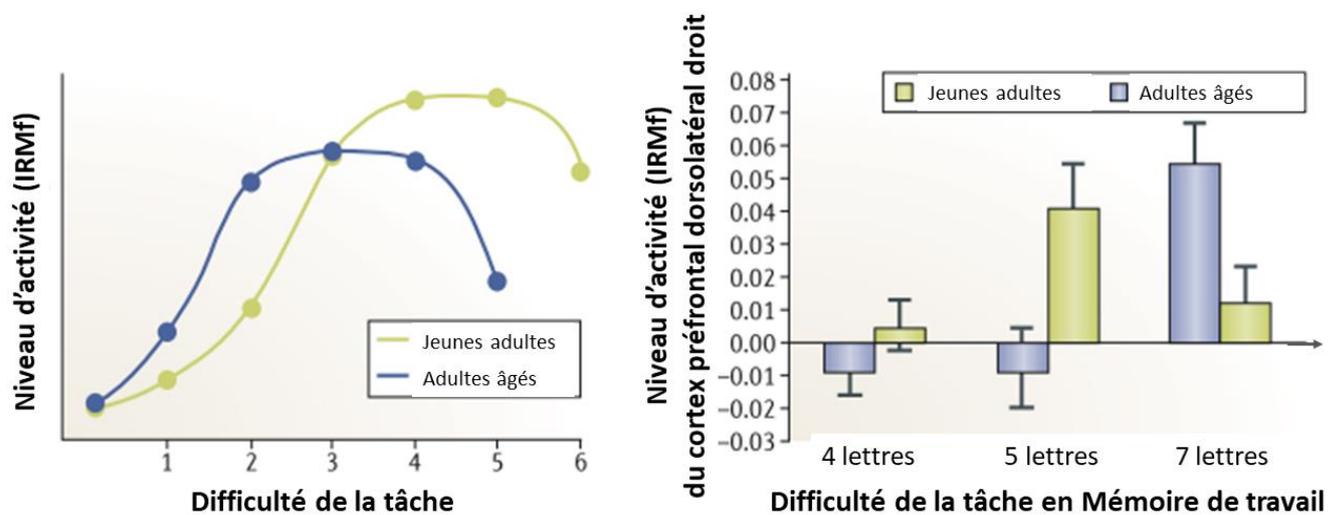
**Figure 4.** Illustration du modèle PASA (*Post-Ant Shift in Aging*).

*Adapté de Grant, Dennis & Li, 2014.*

### 2.3.3. CRUNCH (Compensation Related Utilization of Neural Circuit Hypothesis; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005)

Le modèle CRUNCH postule que les suractivations liées à l'âge sont de nature compensatoire et varient en fonction du niveau de difficulté de la tâche, donc en fonction de la quantité de ressources nécessaire (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008 ; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005 ; Reuter-Lorenz & Mikels, 2006). Les adultes plus âgés présentent une plus grande activation que les adultes plus jeunes à des niveaux de difficulté relativement faibles, pour compenser leur difficulté à atteindre le même niveau de performance. Lorsque la difficulté et donc le coût de la tâche augmente, les adultes âgés atteignent plus rapidement leurs limites puisqu'ils disposent de moins de ressources que les jeunes adultes. Au-delà d'un certain seuil de difficulté, leurs ressources cognitives s'épuisent et ne leur permettent plus de compenser leurs difficultés, en accord avec l'hypothèse des ressources de traitement. Ainsi, lors des tâches les plus difficiles, le niveau d'activation diminue et devient inférieur à celui des jeunes, ce qui est associé à des performances également inférieures. Ce modèle postule également que les régions présentant une suractivation pourraient compenser une perte d'efficacité de cette région ou d'une autre région cérébrale, ce qui fait référence respectivement à la *compensation by upregulation* et à la

*compensation by reorganisation* conceptualisées par Cabeza et al. (2018) (voir 2.2.2). En résumé, le niveau d'activation varie en fonction du niveau de difficulté de la tâche et des ressources disponibles pour compenser les difficultés, en lien avec le modèle de limitation des ressources. À cet égard, le modèle CRUNCH est le seul à rendre compte du fait qu'un même individu peut présenter à la fois des sous-activations et des suractivations en fonction du coût cognitif de la tâche et des ressources cognitives individuelles, contrairement aux modèles HAROLD et PASA, qui ont été proposés sur la base de comparaisons entre les participants.

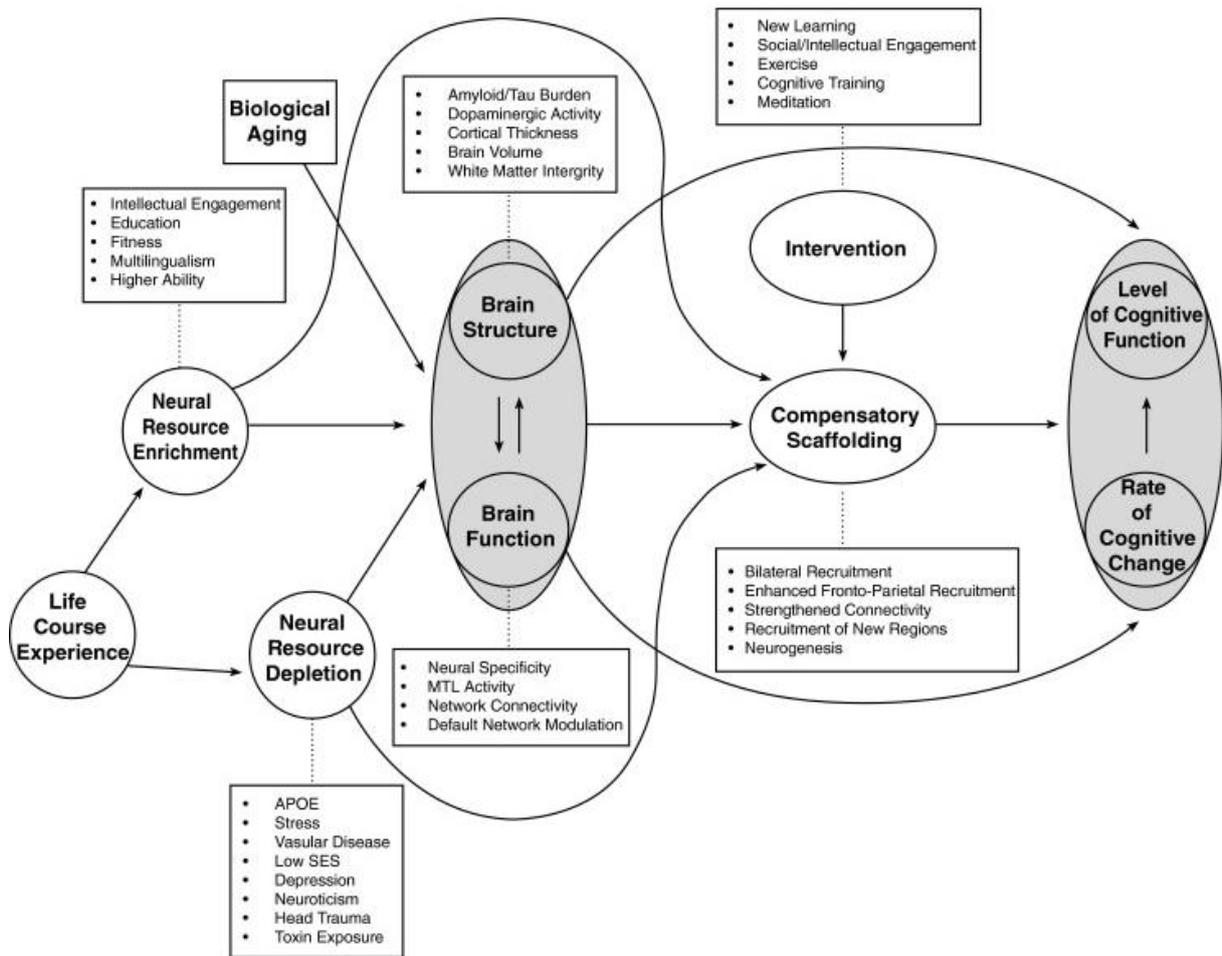


**Figure 5.** Illustration du modèle CRUNCH (*Compensation Related Utilization of Neural Circuit Hypothesis*). Adapté de Cabeza et al., 2018.

Par exemple, Cappell, Gmeindl et Reuter-Lorenz (2010) ont fait varier le niveau de difficulté d'une tâche de mémoire de travail et ont trouvé différents niveaux d'activation préfrontales en fonction des exigences de la tâche. Lorsque la difficulté est faible, une suractivation liée à l'âge a été observée dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit, avec des performances équivalentes aux jeunes adultes. Lorsque la difficulté est élevée, les adultes plus âgés présentent une activité plus faible que les adultes plus jeunes dans ces mêmes régions, ainsi que de moins bonnes performances (voir également Mattay et al., 2006).

2.3.4. STAC (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*; Park & Reuter-Lorenz, 2009)

Ce modèle présente une perspective intégrative du vieillissement neurocognitif puisqu'il tient compte à la fois des changements structurels et fonctionnels liés au vieillissement cognitif, ainsi que de l'influence des expériences individuelles. Contrairement aux modèles précédents, le modèle STAC intègre explicitement des facteurs structurels en indiquant qu'une structure cérébrale préservée favorisera la stabilité cognitive, à la fois par l'absence de perte neuronale et par une plus grande capacité à mobiliser des réseaux supplémentaires en cas de déclin neuronal. En effet, selon ce modèle, le cerveau construit des réseaux neuronaux secondaires protecteurs, comparables à des "échafaudages" (*scaffold* en anglais) pour compenser des réseaux neuronaux devenus moins efficaces et maintenir de bonnes performances cognitives. Ce processus de compensation serait soutenu par des mécanismes de neuroplasticité tels que la neurogenèse et la synaptogenèse, toujours présents au cours du vieillissement, bien que moins efficaces. Ce modèle intègre ainsi le concept de maintien cérébral (Nyberg et al., 2012), qui stipule qu'un individu âgé avec une absence relative d'atteinte cérébrale structurelle présentera des performances cognitives préservées et ne mobiliserait des réseaux compensatoires seulement en cas de difficulté cognitive significative. Cette plasticité neuronale peut être observée dans différentes régions cérébrales, mais est observée majoritairement dans le cortex préfrontal, en accord avec le modèle PASA. Le modèle STAC intègre également la notion de réserve proposée par Stern (2002) qui indique que la capacité à former et à utiliser des réseaux secondaires dépendrait d'une réserve cognitive constituée au fur et à mesure des expériences de vie individuelles, telles que le niveau de scolarité, le style de vie, l'activité physique et certaines différences génétiques. Les personnes ayant une réserve cognitive élevée présenteraient un déclin cognitif moins marqué, car elles peuvent mieux utiliser les échafaudages neuronaux pour compenser le déclin lié à l'âge.



**Figure 6.** Illustration du modèle STAC-r (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition – revised*). Extrait de Reuter-Lorenz & Park, 2014.

Une révision du modèle, nommée STAC-r (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition – revised* ; Reuter-Lorenz & Park, 2014) détaille l’ensemble des facteurs liés au parcours de vie qui déterminent les ressources neuronales, elles-mêmes impactant le développement de la structure et du fonctionnement cérébral sous-tendant la cognition.

### **3. Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons montré que le vieillissement s'accompagne de changements cognitifs, et que ceux-ci ont pour mot d'ordre l'hétérogénéité. Tout d'abord, les processus cognitifs ne sont pas tous impactés de la même manière par l'avancée en âge. Si la plupart des fonctions cognitives déclinent, notamment les fonctions exécutives, attentionnelles et les capacités en mémoire épisodique, d'autres fonctions cognitives restent stables voire s'améliorent, comme la mémoire sémantique et la mémoire procédurale. L'hétérogénéité est aussi inter-individuelle, puisque les trajectoires cognitives individuelles varient, du maintien relatif des performances cognitives jusqu'au déclin plus au moins marqué de celles-ci. Comme nous l'avons expliqué, l'examen neuropsychologique est fondé sur ces constats d'hétérogénéité, puisqu'il permet de situer les performances des individus dans le large spectre de profils cognitifs possibles. A la manière de l'examen neuropsychologique, nous avons donc choisi de présenter l'effet de l'âge sur chaque fonction cognitive évaluée, en détaillant les tâches utilisées. Enfin, nous avons présenté les modèles théoriques permettant d'interpréter les profils cognitifs des individus âgés.

Dans une seconde partie, nous avons détaillé les changements cérébraux structurels et fonctionnels liés à l'avancée en âge, qui se caractérisent par une perte d'efficacité des réseaux cérébraux induite par la différenciation, ainsi qu'une baisse de l'intégrité structurelle. Nous avons vu que ces changements suivent un gradient antéro-postérieur, tel que les régions frontales subiraient en premier les effets de l'âge. Cependant, en interprétant ces changements à la lumière des performances cognitives qui leur sont associés, les modèles neurocognitifs montrent que les changements cérébraux peuvent également être compensatoires. Par exemple, le modèle STAC propose que les adultes âgés utilisent des stratégies de compensation, telles que l'activation de réseaux neuronaux alternatifs, pour maintenir leurs capacités cognitives malgré les pertes de spécialisation. Les modèles neurocognitifs permettent également de

compléter au niveau cérébral les modèles du vieillissement cognitif, tel que par exemple le modèle de limitation des ressources, qui semble en accord avec le modèle CRUNCH.

Ces modèles neurocognitifs, bien qu'intégratifs, présentent certaines limites que nos travaux de recherche tentent de dépasser. Notamment, ces modèles neurocognitifs se basent majoritairement sur des techniques de neuroimagerie telles que l'IRMf pour mesurer le niveau d'activation cérébrale. Cependant, l'IRM fonctionnelle ne possède qu'une très faible résolution temporelle et ne permet donc pas d'identifier les dynamiques temporelles des changements cérébraux. Un nombre croissant d'études, utilisant la précision temporelle de l'électroencéphalographie (EEG), suggère que le déroulement temporel de l'activité cérébrale est un marqueur important des changements liés à l'âge, qui précéderait les atteintes observées en IRM (voir pour revue Courtney & Hinault, 2021). Dans le chapitre suivant, nous présentons la technique d'imagerie de l'EEG et ses apports dans l'étude du vieillissement cognitif normal.

## **Chapitre 2 : vieillissement cognitif normal et communications neuronales synchronisées**

*(Cette partie est reprise et adaptée de Bennis, Eustache & Hinault, 2022 ; voir Annexe 1)*

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, des modèles théoriques neurocognitifs tentent de rendre compte des changements cérébraux qui sous-tendent la grande hétérogénéité inter-individuelle des trajectoires cognitives au cours du vieillissement. Cependant, ils s'appuient en majorité sur des études en IRM d'activation, ce qui ne permet pas de rendre compte des dynamiques temporelles de l'activité cérébrale. Plusieurs décennies de recherche ont utilisé l'électroencéphalographie (EEG) pour comprendre les processus neurophysiologiques sous-jacents aux changements cognitifs liés à l'âge (pour revue voir Courtney & Hinault, 2021). Leurs résultats reposent sur deux principales méthodes d'analyse du signal EEG : la mesure des potentiels évoqués et l'analyse en « temps-fréquences ». Nous commencerons par décrire la technique de l'électroencéphalographie et ses deux méthodes d'analyse du signal. Nous aborderons ensuite plus particulièrement l'analyse en temps-fréquence, permettant de décomposer l'activité cérébrale continue en bandes de fréquences rythmiques associées à différents processus cognitifs, puis détaillerons l'association entre les rythmes cérébraux et les changements cognitifs liés au vieillissement normal.

### **1. L'électroencéphalographie**

#### **1.1. Dispositif d'acquisition**

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'imagerie cérébrale non invasive permettant d'enregistrer et de transcrire l'activité électrique cérébrale et ses changements au cours du temps sous forme d'un tracé, l'électroencéphalogramme. C'est une mesure directe de processus bioélectriques débutant à l'échelle microscopique de la membrane du neurone,

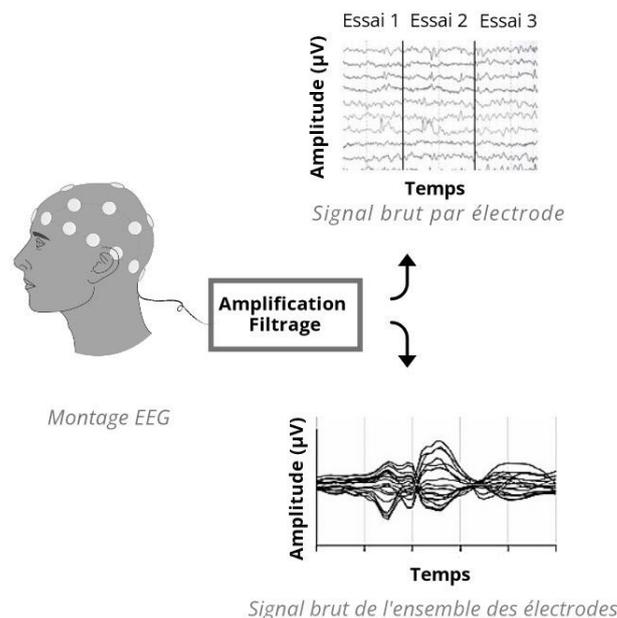
induisant à l'échelle macroscopique d'une population neuronale, l'activité électrique enregistrée (Eustache, Faure & Desgranges, 2022). Les fluctuations de potentiels post-synaptiques sont la source de courants extracellulaires, enregistrés par l'EEG, de l'ordre du millivolt avec une durée variant d'une dizaine à une centaine de millisecondes (Hot & Delplanque, 2013).

Le montage EEG constitue le dispositif d'acquisition des signaux électriques cérébraux, défini par le nombre et la nature des électrodes disposées à la surface du scalp. Chaque électrode est nommée par une lettre indiquant la zone du cortex (F : frontal, T : temporal, C : central, P : pariétal, O : occipital), suivie d'un z (zéro) si sa localisation est sur l'axe central avant-arrière, d'un chiffre pair si elle se trouve sur l'hémisphère droit ou d'un chiffre impair sur l'hémisphère gauche. Le nombre d'électrodes détermine la résolution spatiale du système d'enregistrement, il varie donc selon le contexte d'investigation. En milieu clinique il est d'usage d'utiliser des montages de 10 à 32 électrodes, tandis que les recherches en neurosciences cognitives privilégient des montages à haute densité allant de 64 à 256 électrodes (Hu et al., 2018).

L'activité bioélectrique enregistrée correspond à des différences de potentiels électriques mesurées entre différents couples d'électrodes, formés par chacune des électrodes du scalp, dite actives, avec une électrode de référence neutre située généralement sur une autre partie du corps. Les emplacements les plus utilisés sont les mastoïdes (droite et gauche), les lobes d'oreille ou encore le vertex, selon le contexte d'acquisition et les régions cérébrales ciblées. Il est également possible d'utiliser une référence moyenne définie par la moyenne des potentiels de l'ensemble des électrodes, dont la somme totale sur le scalp est supposée nulle (Hot & Delplanque, 2013).

Le courant est d'autant plus atténué qu'il traverse plusieurs espaces isolants séparant sa source des électrodes (méninges, liquide céphalo-rachidien, boîte crânienne, cuir chevelu). Pour être enregistré, il est alors nécessaire d'amplifier le signal physiologique tout en rejetant les artefacts

via l'application de filtres. Le filtrage du signal consiste à exclure les fréquences induites par le bruit pouvant provenir de l'activité électrique des équipements présents dans la pièce ou du participant lui-même (mouvements oculaires, contraction des muscles, mouvements de la tête, battements du cœur, pulsation des vaisseaux). A la suite de ces deux opérations d'amplification et de filtrage, le signal électrique enregistré est transcrit graphiquement pour former l'électroencéphalogramme. Celui-ci se compose de plusieurs sinusoïdes de fréquences variables (globalement inférieures à 50Hz). Ces sinusoïdes sont disposées parallèlement et représentent chacune le signal enregistré par une électrode. Elles sont placées dans un repère orthogonal dont l'axe horizontal représente leur déroulement temporel et l'axe vertical leur amplitude (voir **Figure 8**). Ce signal brut peut ensuite être analysé en suivant plusieurs méthodologies, qui diffèrent selon le caractère spontané ou induit de l'activité cérébrale (Vion-Dury, 2008).



**Figure 7.** Enregistrement du signal EEG. Extrait de

*Bennis, Eustache & Hinault, 2022.*

*Le signal enregistré par les électrodes à la surface du scalp est amplifié, filtré et transcrit sous forme de sinusoïdes d'amplitudes variables au cours du temps.*

## 1.2. Analyse du signal

### 1.2.1. Potentiels évoqués

L'approche classique est l'analyse des potentiels évoqués (*Event Related Potentials*, ERP). Les ERP sont des variations de potentiels provoqués par la présentation d'un stimulus externe et sont le reflet d'un processus sensoriel ou cognitif particulier. Ces potentiels électriques, de très faible amplitude (1 à 20mV), sont généralement noyés dans le signal électrique global, puisqu'ils adviennent conjointement à l'activité cérébrale en cours non liée à l'événement. Pour les mettre en évidence, il est nécessaire de répéter la stimulation un grand nombre de fois afin de moyenniser les mesures synchronisées temporellement avec la présentation du stimulus. Après traitement, les ERP induits par la tâche sont modélisés sous la forme d'une ondulation, constituée de déflexions de voltage positives ou négatives, nommées composantes ERP (voir **Figure 9A**) (Luck, Woodman & Vogel, 2008).

Quatre paramètres permettent d'identifier et d'interpréter les composantes ERP : leur polarité positive (P) ou négative (N), leur latence (durée entre la présentation du stimulus et son apparition en milliseconde), leur amplitude et leur topographie. L'amplitude d'une composante ERP est proportionnelle à la réponse neuronale induite par la stimulation, elle est mesurée au niveau des régions cérébrales associées. La latence permet de distinguer les composantes ERP précoces des composantes ERP tardives.

- Les composantes ERP précoces (latence inférieure à 250ms) sont dites exogènes, elles reflètent le traitement perceptif des caractéristiques physiques du stimulus et sont enregistrées au niveau des régions sensorielles associées. Leur mesure est robuste dans la population générale.
- Les ERP tardifs (latence supérieure à 250ms) sont dits endogènes, ils reflètent un traitement cognitif plus complexe de l'information indépendamment de la modalité

sensorielle de présentation du stimulus. Leur mesure est variable entre les individus, elle fluctue selon la nature de la tâche à exécuter et les caractéristiques individuelles (motivation, niveau attentionnel, ressources cognitives, sens attribué à la tâche) (Hot & Delplanque, 2013).

Généralement, les composantes ERP sont désignées par la lettre représentant leur polarité suivie d'un chiffre indiquant leur latence, mais certaines composantes ERP sont désignées par un nom renvoyant à leur rôle fonctionnel (pour revue voir Altenmüller, Münte & Gerloff, 2005). Certaines composantes ERP précoces sont davantage renseignées dans la littérature : la N170 enregistrée en région frontale inférieure droite reflète le traitement des visages ; la CNV (*Contingent Negative Variation*) et la RP (*Readiness Potential*) sont distribuées sur l'ensemble du scalp et reflètent respectivement l'anticipation d'une tâche après un signal avertisseur et la préparation de la réponse ; et la MMN (*Mismatch Negativity*) générée au niveau du cortex auditif, reflète un processus pré-attentionnel permettant de détecter les stimuli auditifs déviants de l'environnement sonore. Concernant les composantes ERP tardives les plus étudiées : la P300 mesurée en région fronto-centrale reflète la détection d'un stimulus nouveau et l'orientation volontaire de l'attention vers le but de la tâche ; et les N400 et N600 générées par les régions fronto-temporales gauches sont associées au traitement du langage, dans la détection respectivement de l'incongruence sémantique et de la violation d'un principe syntaxique.

Les ERP ne permettent pas de rendre compte de toute la diversité des oscillations neuronales enregistrées en continu par l'EEG. C'est le cas notamment de celles qui ne sont pas synchronisées temporellement par rapport à un événement mais qui surviennent de manière variable au cours des répétitions. L'étude de ces oscillations nécessite une analyse en temps-fréquence du signal.

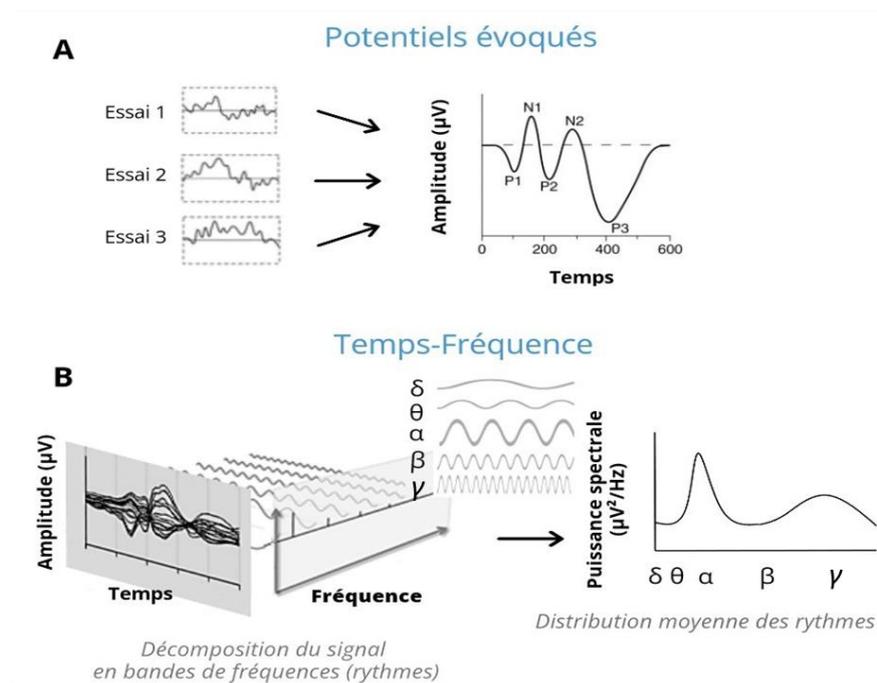
### 1.2.2. Temps-fréquence

Le signal EEG brut transmis par chaque dérivation est complexe ; il est la somme de plusieurs sinusoïdes dont les fréquences et les amplitudes varient au cours du temps. Les phases de chaque sinusoïde, autrement dit leur position à un moment donné, sont également décalées les unes par rapport aux autres. L'objectif des analyses en temps-fréquences est d'extraire du signal pour chaque électrode toutes les sinusoïdes oscillant à une même fréquence, autrement dit au même rythme, afin d'observer l'évolution de ce rythme au cours du temps (voir **Figure 9B**). C'est ce qu'on appelle l'analyse spectrale. Le filtrage par transformée de Fourier est la méthode de calcul la plus courante permettant d'obtenir, pour chaque électrode, la décomposition du signal en bandes de fréquences (Hot & Delplanque, 2013 ; Cohen, 2011, 2017).

La moyenne de ces signaux permet d'obtenir la puissance spectrale, à savoir la distribution moyenne de chaque rythme pour une région cérébrale donnée, dont l'unité est le  $\text{mV}^2/\text{Hz}$  (amplitude moyenne par fréquence ; voir **Figure 9B**). L'augmentation de la puissance spectrale dans une bande de fréquence témoigne de la synchronisation locale des oscillations électriques de millions de neurones, sa diminution reflète leur désynchronisation (Buzsáki & Draguhn, 2004 ; Buzsáki, 2006). Le nombre de neurones activés de manière synchrone détermine l'amplitude des oscillations ainsi que leur fréquence. Ainsi, les oscillations lentes et de grandes amplitudes résultent de l'activité de populations neuronales plus importantes que les oscillations rapides et de faible amplitude issues d'un nombre restreint de neurones intracorticaux.

Suivant cette répartition, cinq rythmes principaux sont étudiés chez l'Homme, chacun correspondant à l'une des cinq bandes de fréquence canonique comprises entre 1Hz et 100Hz, l'intervalle d'enregistrement du signal permis par le dispositif EEG. Le rythme le plus lent correspond à la bande de fréquence Delta, définie entre 0.5 et 4Hz, suivie de Thêta entre 4 et 7

Hz, Alpha entre 8 et 13 Hz, Bêta entre 14 et 30Hz et enfin Gamma entre 30 et 100Hz. Il est habituel de nommer un rythme par sa bande de fréquence, par exemple « rythme alpha », pour renseigner les propriétés de son activité. Nous détaillerons plus amplement dans la seconde section, le rôle des cinq rythmes cérébraux dans les mécanismes cognitifs (pour revue voir Jensen, Spaak & Zumer, 2014). La dernière étape de traitement consiste à localiser précisément la source de ces phénomènes rythmiques sur le cortex.



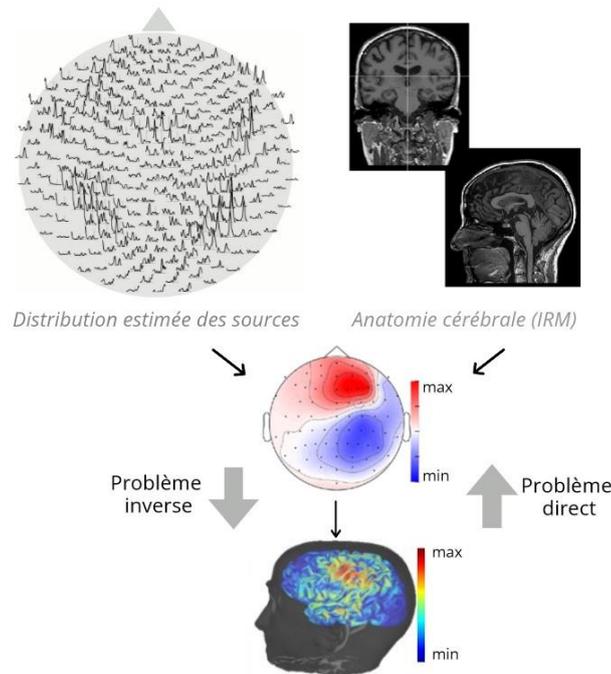
**Figure 8.** Analyse du signal EEG. Adapté de Bennis, Eustache & Hinault, 2022.

(A) Les signaux moyens obtenus à chaque essai de la tâche proposée sont à leur tour moyennés pour obtenir la courbe des potentiels évoqués (ERP) caractéristiques des processus cognitifs sollicités. (B) Le signal brut défini par son amplitude au cours du temps est décomposé selon un troisième axe fréquentiel pour en extraire les sinusoides oscillant dans chacune des 5 bandes de fréquences ou rythmes  $\delta$  (0.5-4Hz),  $\theta$  (4-7Hz),  $\alpha$  (8-13Hz),  $\beta$  (14-30Hz) et  $\gamma$  (30-100Hz). L'amplitude moyenne des sinusoides par bandes de fréquences permet d'obtenir la puissance spectrale qui représente la distribution des rythmes au cours de l'activité cérébrale.

### **1.3. Reconstruction de sources**

Cette dernière étape d'analyse du signal repose sur la résolution de deux problèmes : le problème direct et le problème inverse (voir **Figure 10**). Le problème direct est une estimation a priori de la distribution des sources sur le scalp, en fonction du nombre d'électrodes placées et de leur localisation. En s'appuyant sur l'anatomie cérébrale fournie par l'IRM ou sur une anatomie moyenne, il consiste à cartographier la provenance théorique des champs électromagnétiques que l'on s'attend à enregistrer au niveau des électrodes du montage choisi (Tadel et al., 2019). Le problème inverse permet de retrouver la localisation, l'orientation et l'activité au cours du temps des sources cérébrales pouvant être à l'origine des signaux mesurés, parmi les multiples sources potentielles localisées par le modèle prédictif. L'objectif est de définir, le plus précisément possible, les régions à l'origine des rythmes enregistrés (Vion-Dury, 2008). De nombreux logiciels en accès libre ont été développés pour effectuer ces calculs de reconstruction de source, les plus largement utilisés étant Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011), Brainstorm (Tadel et al., 2019) et MNE-Python (Gramfort, 2013). Ils permettent une modélisation des distributions des rythmes cérébraux sur le scalp en fonction du temps, en reprenant les codes graphiques de l'imagerie fonctionnelle.

L'évolution des techniques EEG, en rendant possible l'observation directe des rythmes cérébraux et la localisation de leur source, permet d'améliorer notre compréhension de l'activité dynamique des régions cérébrales et de leurs réseaux. Les recherches en neurosciences cognitives s'intéressent notamment au rôle que pourraient jouer ces rythmes cérébraux dans les changements cognitifs, notamment au cours du vieillissement sain.



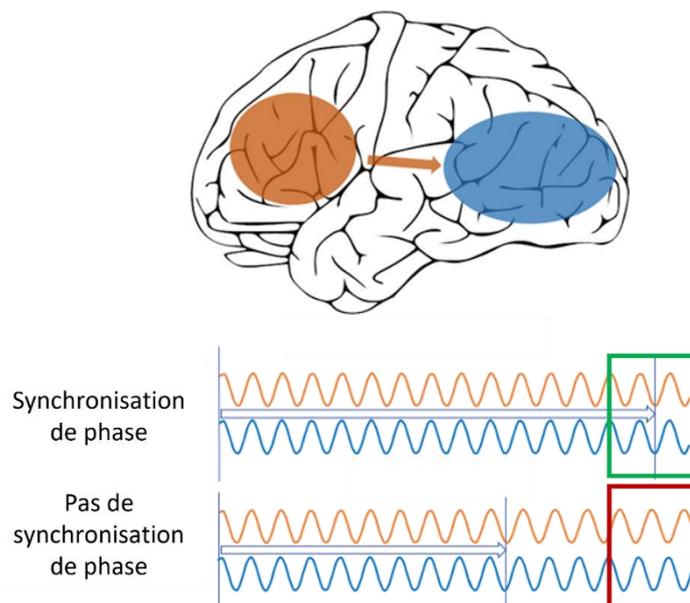
**Figure 9.** Reconstruction de sources. Adapté de Bennis, Eustache & Hinault, 2022.

A partir d'une estimation théorique de la distribution des sources sur le scalp, superposée à l'anatomie cérébrale individuelle (problème direct), il est possible de retrouver les sources cérébrales des signaux enregistrés (problème inverse).

## 2. Rythmes, synchronisation de phase et cognition

Un rythme cérébral est émis au niveau local d'une région cérébrale lorsqu'une population neuronale importante présente une activité simultanée. Cependant, les fonctions cognitives sont des processus complexes qui nécessitent la coordination d'un réseau étendu de structures cérébrales qui communiquent entre elles au cours du temps. C'est l'étude de la connectivité fonctionnelle qui permet de déterminer la dynamique des communications entre des régions en réseau. Elle repose sur le concept statistique qui définit le degré de dépendance de régions cérébrales spatialement éloignées les unes des autres. En EEG, la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales, formant un couplage, est mesurée principalement par l'analyse de synchronisation de phase.

La synchronisation de phase est le phénomène que l'on observe lorsque des populations neuronales de deux régions cérébrales éloignées s'activent simultanément et émettent des signaux dont les sinusôides présentent des différences de phase constantes à travers le temps (Buzsáki & Draguhn, 2004). En d'autres termes, cela indique que deux régions cérébrales oscillent au même rythme de manière cyclique pendant la période observée. La synchronisation de phase reflète un moment propice aux échanges d'informations entre deux régions cérébrales et renseigne ainsi sur la connectivité fonctionnelle entre ces deux régions au cours du temps. C'est donc un mécanisme clé de la communication et de la plasticité neuronale.



**Figure 10.** *Synchronisation de phase. Adapté de Courtney & Hinault, 2021.*

*La synchronisation de phase entre deux régions distantes A et B s'observe lorsqu'elles émettent un même rythme de manière synchronisée (cadre vert), cela indique qu'elles communiquent entre elles. A l'inverse, lorsque les rythmes de deux régions ne sont pas en phase, cela indique une perte de la synchronisation initialement observée, les deux régions ne communiquent plus entre elles (cadre rouge).*

Nous détaillerons ci-dessous l'état des connaissances actuelles sur le rôle des cinq rythmes cérébraux, mesurés localement ou entre régions par la synchronisation de phase, dans les mécanismes cognitifs.

### **2.1. Delta (0.5 – 4 Hz)**

Le rythme delta résulte de l'activité synchronisée d'une vaste population neuronale qui s'étend sur l'ensemble du cortex. Il reflète l'excitabilité neuronale globale et contribue de façon majeure au signal enregistré (Assenza et al., 2017). Lors de tâches de détection de stimuli visuels et auditifs, une augmentation d'activité delta est observée respectivement dans les régions occipitales et temporales. Ce rythme serait plus généralement impliqué dans la régulation du traitement de l'information, permettant un effet inhibiteur ou au contraire facilitateur (Lakatos et al., 2005).

### **2.2. Thêta (4 – 7 Hz)**

Les sources du rythme thêta sont majoritairement estimées au niveau sous cortical, générées par l'activité des neurones de l'hippocampe, du thalamus, mais également par un réseau neuronal plus étendu qui relie ces structures aux régions corticales (Zhang et al., 2018). Au sein de ce réseau, le rythme thêta semble lié majoritairement à la mémoire. Son activité au niveau de l'hippocampe est associée aux processus de mémoire épisodique ainsi qu'aux processus de mémoire spatiale et de navigation dans l'espace (Goyal et al., 2020). La synchronisation de phase entre le rythme thêta frontal (cortex fronto-médian et cingulaire antérieur) et temporal est observée lors du maintien en mémoire de travail, avec une augmentation lorsque le coût cognitif est important, ce qui reflète un recours accru au contrôle exécutif. L'augmentation de la synchronisation de phase entre ces régions serait positivement corrélée aux capacités de stockage en mémoire de travail (Herweg et al., 2016).

### **2.3. Alpha (8 – 13 Hz)**

Activité de grande amplitude et prédominante à l'état de repos, le rythme alpha a été le premier à être identifié lors de la mise au point de l'EEG en 1929 par Hans Berger. Il reste le rythme cérébral le plus fréquemment étudié, bien que son rôle fonctionnel soit encore débattu (Van Diepen, Foxe & Mazaheri, 2019). Majoritairement observé au niveau des régions postérieures du scalp, il a longtemps été décrit comme un rythme spécifique de l'état de repos, puisque son activité augmente lorsque le sujet ferme les yeux. Les études récentes se détachent de cette conception initiale, l'augmentation de son activité dans une région cérébrale serait associée à l'inhibition du traitement cognitif sous-tendu par cette région, en faveur des processus requis pour la tâche en cours (Jensen et al., 2014). Le rythme alpha dans les régions postérieures jouerait ainsi un rôle central dans le fonctionnement de la mémoire de travail, en permettant l'inhibition des distracteurs sensoriels, l'allocation de ressources attentionnelles aux stimuli cibles et le maintien des informations pertinentes pendant la tâche en cours (Mierau, Klimesch & Lefebvre, 2017). Mesuré au niveau du cortex préfrontal, il est associé à la suppression des traitements automatiques non adaptés à la tâche traitée (Buschman et al., 2012).

L'activité alpha reflèterait plus généralement le niveau d'efficacité des réseaux neuronaux, par la mesure du pic alpha, à savoir la fréquence à laquelle l'amplitude de la courbe de distribution de ses oscillations est maximale (Figure 2B). La fréquence du pic alpha évolue en fonction de l'âge : elle augmente de l'enfance à l'adolescence, se stabilise autour de 10-11Hz à l'âge adulte et décroît au cours du vieillissement (Haegens et al., 2014 ; Freschl et al., 2022). A l'échelle individuelle, la fréquence du pic alpha varie également au cours d'une tâche, proportionnellement aux ressources cognitives allouées (Knyazeva et al., 2018). C'est donc un indicateur de la connectivité cérébrale dynamique et du fonctionnement cognitif des individus en regard des performances observées (Mierau, Klimesch & Lefebvre, 2017).

#### **2.4. Bêta (14 – 30 Hz)**

La distribution des oscillations bêta est observée au sein des réseaux neuronaux comprenant les aires somatosensorielles et motrices (Assenza et al., 2017). Les hypothèses fonctionnelles s'articulent majoritairement autour de la contribution du rythme bêta aux différents niveaux du traitement sensori-moteur (van Ede & Maris, 2013). Lors de tâches de discrimination tactile, le traitement somatosensoriel, dans l'attente et en présence du stimulus, est associé à une modulation de l'activité bêta. Dans des tâches d'incongruence entre plusieurs modalités perceptives, la désynchronisation dans la bande de fréquence bêta a été associée au processus d'intégration des informations sensorielles et à la mise en place d'une adaptation sensorimotrice permettant de réduire l'incongruence sensorielle (Lebar et al., 2017). L'activité bêta ne se limite pas aux régions motrices, son augmentation serait plus généralement l'expression du maintien actif d'un état cognitif, moteur ou perceptif tandis que sa diminution reflèterait un changement d'état des processus en cours (Engel, Schölvinck & Lewis, 2021).

#### **2.5. Gamma (30 – 100 Hz)**

Les rythmes gamma sont émis par la synchronisation d'une population neuronale locale lors du transfert des informations nécessaires aux processus cognitifs et à l'intégration sensori-motrice (Jensen et al., 2014). En d'autres termes, l'activité gamma est associée au traitement et à l'intégration des informations, son augmentation dans une région correspond au degré d'engagement de cette région dans l'activité en cours.

Bien qu'il n'existe pas d'association parfaite entre l'activité dans une bande de fréquence donnée et un processus cognitif précis, l'étude de la dynamique temporelle des activations cérébrales via les méthodes d'analyse temps-fréquences du signal EEG fournit une clé de compréhension du fonctionnement cognitif. Cela permet de rendre compte des changements rapides de l'activité neuronale sous-jacente au cours du temps. Dans la section suivante nous

expliquerons comment l'étude des rythmes cérébraux, via l'EEG, peut permettre de mieux caractériser la grande variabilité des trajectoires cognitives au cours du vieillissement.

### **3. Rythmes cérébraux dans le vieillissement normal**

Pour rappel, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les recherches sur le vieillissement normal utilisent majoritairement des techniques de neuroimagerie IRM permettant de déterminer, avec une haute résolution spatiale, les altérations au niveau des structures cérébrales et de leurs activations :

- Au niveau structurel, ces techniques mettent en évidence des signes d'atrophie de la substance grise et d'altération des fibres de substance blanche connectant les régions cérébrales entre elles (Corriveau-Lecavalier et al., 2019).
- Sur le plan fonctionnel, l'activation cérébrale locale et la connectivité entre régions peuvent être accrues ou diminuées selon la mise en place de phénomènes compensatoires, modulant les performances cognitives des individus, principalement au cours de tâches évaluant la mémoire épisodique, l'attention et le fonctionnement exécutif. Le déclin des processus exécutifs et mnésiques est plus précisément associé à des changements de connectivité entre les régions frontales et postérieures du cerveau (pour revue voir Cabeza et al., 2018).

La précision temporelle de l'EEG, de l'ordre de la milliseconde, permet de déterminer le décours temporel des changements cérébraux et cognitifs observés. De récentes études s'intéressent aux rythmes cérébraux locaux et aux mesures de synchronisation de phases entre des couplages de régions distantes pour distinguer les patterns oscillatoires du vieillissement cognitif normal de ceux prédictifs de déficits neurocognitifs et ainsi mieux comprendre la variabilité des changements cognitifs entre individus (pour revues voir Courtney & Hinault, 2021 ; Babiloni et al., 2020).

### **3.1. Ralentissement local des rythmes cérébraux**

Le ralentissement de l'activité cérébrale se traduit également par une baisse d'activité dans les bandes de fréquences rapides (gamma) et une activité accrue dans les bandes de fréquence plus lentes (delta et thêta). Les communications neuronales sont globalement préservées, mais le rythme des échanges est globalement ralenti, avec une activité plus importante dans les fréquences les plus lentes (Courtney & Hinault, 2021). De nombreuses études ont montré que le ralentissement de la fréquence alpha dans les régions postérieures est un marqueur stable du vieillissement cérébral, traduisant une baisse du niveau global d'excitabilité corticale. Le pic alpha, observé autour de 10Hz, est ainsi ralenti à la fréquence d'environ 8-9Hz chez les individus âgés (ElShafei et al., 2019). L'activité bêta est également diminuée, notamment dans les régions pariéto-occipitales lors de la réalisation de tâches d'attention visuelle, avec un impact négatif sur les performances des participants âgés. Ce ralentissement global est associé à une moindre efficacité des processus de contrôle dans le traitement des informations sensorielles sous-tendant des fonctions cognitives de haut niveau, et plus généralement à une baisse des performances cognitives avec l'âge (Gola et al., 2013).

### **3.2. Désynchronisation des communications cérébrales**

Le vieillissement a également un impact sur la capacité des régions cérébrales distantes à synchroniser leur activité et, par extension, sur l'efficacité des fonctions cognitives qui dépendent de cette communication. Les mesures de synchronisations de phase chez des personnes âgées sans pathologie, comparées à des individus jeunes, ont révélé une baisse de la synchronisation cérébrale dans la bande de fréquence thêta entre les régions frontales et centrales, associée à une difficulté à percevoir des stimuli sonores (Harris et al., 2017). Une baisse de la synchronisation dans cette même bande de fréquence, entre les régions frontales et

postérieures, a également été observée lors de tâches de mémoire de travail, pendant la phase de maintien de l'information, et associée à de moins bonnes performances cognitives en comparaison au groupe de jeunes adultes (Tóth et al., 2014). Ces résultats sont cohérents avec le modèle PASA (*Posterior Anterior Shift in Aging*) fondé sur des études de connectivité en IRMf, d'un recrutement supplémentaire des régions frontales et d'une baisse d'activation des régions postérieures au cours du vieillissement (Davis et al., 2008).

La perte de synchronisation entre les régions frontales et postérieures pourrait être également expliquée par l'altération de l'intégrité des fibres de matière blanche au cours du vieillissement. En effet, lors de la réalisation de tâches arithmétiques sollicitant la mémoire de travail, un faible niveau d'intégrité structurelle mesuré en DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), a été associé à une baisse de synchronisation fronto-postérieure des rythmes alpha et gamma ainsi qu'à de moins bonnes performances cognitives chez les individus âgés en comparaison aux jeunes adultes (Hinault et al., 2020, 2021).

### **3.3. Hyper-synchronisation et processus adaptatifs**

Contrastant avec les résultats précédents, lorsque des personnes âgées présentent les mêmes performances cognitives que des sujets jeunes, on observe une augmentation de synchronisation entre les régions cérébrales distantes. Lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail, pendant la phase de maintien d'informations pertinentes et d'inhibition des interférences, des chercheurs ont observé, chez les sujets âgés, une augmentation de la synchronisation cérébrale dans la bande de fréquence alpha entre les régions frontales et occipitales, au sein d'un réseau neuronal plus étendu. Cette augmentation était associée à des performances équivalentes à celles de sujets jeunes (Ariza et al., 2015). De la même manière, lors de tâches de détection de cibles, les sujets âgés ayant les mêmes performances que les sujets jeunes présentaient une augmentation de puissance dans la bande de fréquence gamma, interprétée comme reflétant un

recours accru au contrôle de l'attention et la mobilisation de plus de ressources en mémoire de travail pour maintenir leurs performances (Phillips & Takeda, 2010). L'augmentation de la synchronisation cérébrale, au sein de réseaux neuronaux étendus via le recrutement de régions supplémentaires, reflète la mise en place de processus compensatoires pour pallier les changements neuronaux liés à l'âge. Ceux-ci permettraient le maintien des performances cognitives, notamment dans les tâches requérant un contrôle cognitif important. Néanmoins, comme nous l'avons vu dans le modèle STAC, la mise en place de processus compensatoires dépend des capacités individuelles de réserve cognitive. A performances égales, les personnes âgées avec de faibles capacités de réserve présentent une augmentation de la synchronisation des rythmes thêta et alpha dans le réseau fronto-postérieur pendant une tâche de mémoire de travail, en comparaison aux personnes âgées dont les capacités de réserve sont préservées. Ces résultats témoignent d'une baisse d'efficacité de réseaux neuronaux, nécessitant une synchronisation accrue de l'activité neuronale, proportionnellement au coût cognitif de la tâche (Lopez et al., 2020).

#### **4. Conclusion**

Les nouvelles techniques d'analyse du signal EEG et de reconstruction de source permettent de caractériser avec une bonne résolution temporo-spatiale les changements de dynamiques de l'activité cérébrale associés à la variabilité des trajectoires cognitives au cours du vieillissement. Les résultats obtenus par les études en EEG convergent vers les modèles neurocognitifs détaillés dans le précédent chapitre et participent ainsi à compléter notre compréhension des mécanismes cérébraux à une échelle temporelle plus fine.

Cependant, de la même manière que pour les modèles neurocognitifs basés sur l'IRMf, la plupart des travaux en EEG cités dans cette section se focalisent sur l'étude de l'activité cérébrale de régions cérébrales spécifiques pendant la réalisation de tâches. Cette approche

comporte deux limites majeures empêchant de capturer pleinement les dynamiques temporelles de l'activité cérébrale :

- *Considérer l'activité cérébrale moyenne au cours de la tâche* : Bien que les techniques de l'EEG permettent de capturer les dynamiques temporelles fines de l'activité cérébrale mesurée en continu en termes de rythmes cérébraux, une majorité d'études considère la moyenne de ces rythmes à l'échelle de l'enregistrement. Cependant, cela ne tient pas compte d'un aspect temporel crucial de l'activité cérébrales que sont les fluctuations de l'activité au cours du temps. En effet, un nombre croissant d'études cessent de considérer les fluctuations de l'activité cérébrales comme du bruit, mais en font un marqueur important du signal cérébral, associé au fonctionnement cognitif (Uddin et al., 2020). L'activité cérébrale fluctue donc à différentes échelles temporelles, de la durée de l'enregistrement à l'échelle plus longue de la journée, influencée par des rythmes circadiens (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021). De plus, l'activité cérébrale étant enregistrée pendant le temps très court de la tâche, il est nécessaire de répéter la tâche plusieurs fois pour obtenir l'activité moyenne consistante à travers les essais. Or, des études récentes mettent en avant l'intérêt de davantage prendre en compte l'activité cérébrale au repos, qui reflèterait l'organisation intrinsèque du cerveau et permettrait de tenir compte des dynamiques temporelles des communications entre régions, non restreintes par la tâche (Ferreira & Busatto, 2013). Notamment, des études ont montré un recouvrement entre les réseaux fonctionnels observés au repos et pendant la réalisation d'une tâche (Bolt et al., 2017 ; Uddin et al., 2019 ; Cole et al., 2014, 2016). Cette première limite souligne plusieurs dimensions temporelles : elle incite à considérer (1) les fluctuations de l'activité cérébrale (2) au repos et (3) à différentes échelles temporelles.

*Cibler des régions cérébrales spécifiques* : Il est maintenant admis que les régions cérébrales ne s'activent pas de manière isolée mais qu'elles interagissent entre elles au sein de réseaux complexes et étendus. Il est donc important de considérer la connectivité fonctionnelle entre régions à l'échelle plus globale des réseaux auxquels elles appartiennent. Cette seconde limite est d'ordre topologique, c'est à dire qu'elle pointe l'importance de préciser l'échelle d'observation des fluctuations de l'activité cérébrale, pouvant aller du niveau local d'une région au niveau global des régions intégrées dans des réseaux cérébraux étendus. La théorie des graphes est de plus en plus utilisée pour modéliser la complexité de l'organisation de la connectivité fonctionnelle de ces réseaux au repos, et identifier les patterns associés au vieillissement cognitif (Sporns & Betzel, 2016 ; Betzel & Bassett, 2017).

Ces limites identifiées sont la charpente du dernier chapitre et nous permettent d'affiner l'étude des dynamiques temporelles de l'activité cérébrale. Nous y aborderons ainsi les fluctuations de l'activité cérébrale au repos à différentes échelles temporelles, en nous plaçant sur le plan topologique des réseaux cérébraux. Nous pourrions alors aborder le rôle des fluctuations de l'activité au repos des réseaux cérébraux dans le vieillissement cognitif.

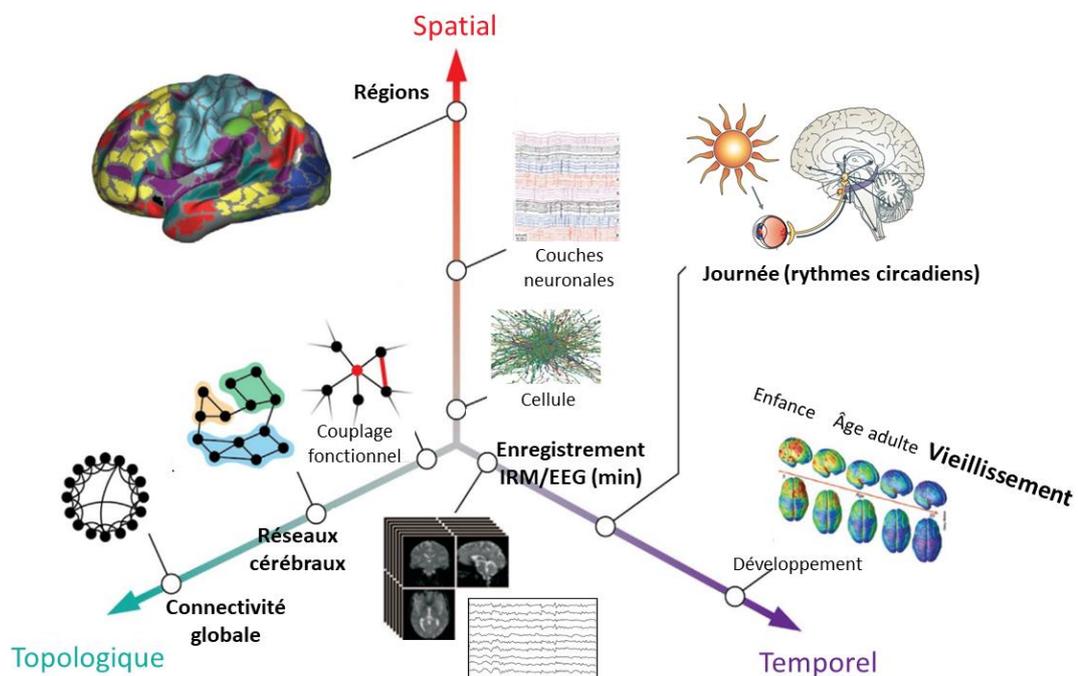
## **Chapitre 3 : Vieillessement cognitif normal et fluctuations des réseaux cérébraux au repos**

Dans le chapitre précédent, nous avons introduit un nouvel aspect pris en compte dans l'étude des mécanismes cérébraux sous-jacents au vieillissement cognitif, à savoir les dynamiques temporelles de l'activité cérébrale mesurées par l'EEG en temps-fréquence. Cette méthode de neuroimagerie permet de comprendre, à une échelle temporelle plus fine, les changements d'activité des régions cérébrales pendant la réalisation de tâches, à la manière des modèles neurocognitifs abordés dans le premier chapitre. Toutefois, les régions cérébrales interagissent entre elles au sein de réseaux complexes, et ces connexions entre régions se font et se défont au cours du temps. Ces aspects, respectivement topologiques et temporels, doivent être pris en compte pour améliorer l'étude des dynamiques de l'activité cérébrale. Ainsi, nous proposons ici certains choix méthodologiques qui pourraient approfondir l'étude des dynamiques de l'activité cérébrale associées au vieillissement cognitif, tant sur le plan topologique que sur le plan temporel (Betzel & Bassett, 2017).

Concernant l'organisation topologique des réseaux cérébraux, des études récentes tendent à favoriser l'étude de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux en condition de repos, car les réseaux au repos reflèteraient l'organisation intrinsèque et spontanée de l'activité cérébrale non restreinte par la tâche (Damoiseaux et al., 2006 ; Van Den Heuvel et al., 2009 ; Ferreira & Busatto, 2013). Les études dans ce champ définissent notamment les patterns de réorganisation de la connectivité des réseaux cérébraux au repos au cours du vieillissement cognitif (Sporns & Betzel, 2016 ; Betzel & Bassett, 2017). Nous détaillons cet aspect dans une première partie.

Concernant l'évolution temporelle de l'activité des réseaux cérébraux au repos, elle n'est pas stable dans le temps, contrairement à ce que suggèrent les études précédentes, mesurant la

synchronisation de phase moyenne à l'échelle d'un enregistrement. En effet, la connectivité fonctionnelle entre régions fluctue au cours de l'enregistrement et ces fluctuations sont maintenant considérées comme des indicateurs du fonctionnement cognitif (Waschke et al., 2021 ; Kumral et al., 2020 ; Uddin et al., 2020). De plus, d'un moment à l'autre de la journée, l'enregistrement de ces fluctuations varie également, puisque l'activité cérébrale fluctue aussi à l'échelle de la journée, influencée par les rythmes circadiens (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021). Dans une seconde partie nous expliquerons comment fluctue l'activité des réseaux cérébraux au repos, plus particulièrement à l'échelle de l'enregistrement et à l'échelle de la journée, et le rôle de ces fluctuations dans le vieillissement cognitif.



**Figure 11.** Echelles d'observation et d'étude de l'activité cérébrale. Adapté de Betzel & Bassett., 2017, avec des éléments ajoutés issus de Farahani et al., 2019 et de Kondratova & Kondratov, 2012).

En gras, les niveaux d'étude qui sont développés dans ce chapitre. Sur l'axe topologie, nous étudions la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos ainsi que leur connectivité globale. Sur l'échelle spatiale, nous étudions l'activité neuronale synchronisée à l'échelle des régions. Sur l'axe temporel, nous présentons comment l'activité cérébrale fluctue au cours de l'enregistrement et au cours de la journée, pendant la période du vieillissement.

## **1. Connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos**

### **1.1. Organisation topologique des réseaux cérébraux au repos**

Comme nous l'avons précédemment introduit, les régions cérébrales ne s'activent pas de manière isolée, elles interagissent entre elles au sein de réseaux cérébraux étendus. Un réseau cérébral dit fonctionnel, peut être défini comme un système composé de régions cérébrales qui sont plus connectées fonctionnellement les unes aux autres au sein de ce système, qu'elles ne le sont avec les autres régions du cerveau. Il est donc important de considérer la connectivité fonctionnelle entre régions à l'échelle topologique des réseaux auxquels elles appartiennent, et à l'échelle plus globale des interactions entre ces réseaux (voir **Figure 11**).

Un large pan de la littérature a été consacré à identifier ces réseaux, aussi bien pendant la réalisation de tâches qu'en condition de repos, et à les associer aux domaines cognitifs dans lesquels ils sont impliqués (Damoiseaux & Greicius, 2009 ; Yeo et al., 2011). Des études récentes tendent à favoriser l'étude des réseaux cérébraux au repos car ceux-ci reflèteraient l'organisation stable et intrinsèque du cerveau et cela permettrait de tenir compte des dynamiques temporelles spontanées des communications entre régions, non restreintes par la tâche (Damoiseaux et al., 2006 ; Van Den Heuvel et al., 2009 ; Ferreira & Busatto, 2013). Il a été également démontré que les patterns de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux identifiés au repos sont similaires à ceux observés en réalisation de tâches, partageant près de 80% de variance (Cole et al., 2014, 2016 ; Miraglia et al., 2017, Chan et al., 2017). Différentes taxonomies ont été proposées pour labelliser les réseaux cérébraux au repos, constitués de régions cérébrales principales identiques et de régions secondaires qui varient d'une classification à l'autre. Ces différentes taxonomies peuvent être divisées en deux catégories : celles qui attribuent un label anatomique aux réseaux cérébraux au repos et celles qui leurs attribuent un label selon le domaine cognitif associé. Nous présentons ici les six réseaux

cérébraux au repos les plus couramment étudiés avec leurs labélisations anatomiques et cognitives, répertoriés récemment par Uddin et collaborateurs (Uddin et al., 2019 ; 2023 ; voir **Figure 12**).

Le réseau occipital (ou *Occipital Network, ON*) correspond au réseau visuel (ou *Visual Network, VIS*). Les régions principales de ce réseau font partie du lobe occipital (comprenant le cortex strié et extrastrié) et du noyau géniculé latéral du thalamus.

Le réseau péricentral (ou *Pericentral Network, PN*) correspond au réseau somatomoteur (*Somatomotor Network, SMN*), impliqué dans les processus moteurs et le traitement somatosensoriel. Les régions principales de ce réseau font partie du cortex moteur et somatomoteur, antérieurs et postérieurs au sillon central. Certaines classifications font également figurer l'aire motrice supplémentaire dans ce réseau.

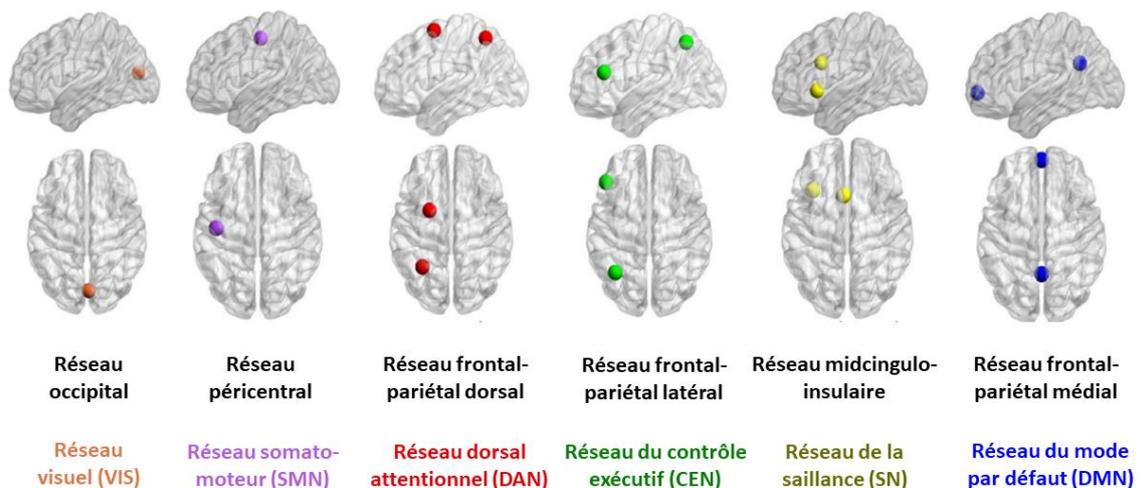
Le réseau frontopariétal dorsal (ou *Dorsal Frontoparietal Network, D-FPN*) correspond au réseau dorsal attentionnel (ou *Dorsal Attentional Network, DAN*). Les régions principales de ce réseau font partie du lobule pariétal supérieur s'étendant jusqu'au sillon intrapariétal, du complexe temporal moyen et les champs oculaires frontaux putatifs. Ce réseau comporte également les régions du cortex prémoteur ventral.

Le réseau frontopariétal latéral (ou *Lateral Frontoparietal Network, L-FPN*) correspond au réseau du contrôle exécutif (ou *Central Executive Network, CEN*). Les régions principales de ce réseau font partie du cortex préfrontal latéral (comprenant le cortex préfrontal rostral et dorsolatéral), du lobule pariétal antéro-inférieur du sillon intrapariétal. Ce réseau comporte également les régions du gyrus médio-cingulaire.

Le réseau midcingulo-insulaire (ou *Midcingulo-Insular Network, M-CIN*) correspond au réseau de la saillance (ou *Saliency Network, SN*), impliqué dans l'identification des informations importantes dans l'environnement (Seeley et al., 2007). Les régions principales de ce réseau

font partie de l'insula antérieure et du cortex médio-cingulaire antérieur. Ce réseau comporte également les régions du cortex pariétal inférieur, de la jonction pariéto-temporale et du cortex préfrontal latéral.

Le réseau frontopariétal médial (ou *Medial Frontoparietal Network, M-FPN*) correspond au réseau du mode par défaut (ou *Default Mode Network, DMN*), impliqué dans les activités introspectives ou de référence à soi. Majoritairement actif au repos, il présente généralement une diminution de sa connectivité au cours de tâches cognitives (Raichle et al., 2001). Les régions principales de ce réseau font partie du cortex préfrontal médial, du cortex cingulaire postérieur et du lobule pariétal inférieur. Ses régions secondaires font partie du gyrus frontal inférieur, du gyrus temporal moyen, du sillon temporal supérieur et du cortex parahippocampique.



**Figure 12.** Réseaux de repos. Adaptée de Uddin et al., 2019.

En noir leur label anatomique, en couleur leur label cognitif et entre parenthèse l'abréviation du label cognitif en anglais, communément utilisée dans les articles.

## 1.2. Modélisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos

Dans la majorité des études, les réseaux cérébraux au repos ont été définis en étudiant la connectivité fonctionnelle entre régions, via l'IRMf, mais ont également été identifiés en EEG (Uddin, 2020). Comme nous l'avons vu précédemment, la connectivité fonctionnelle décrit le degré de dépendance statistique entre deux régions cérébrales, plus ou moins éloignées l'une de l'autre, formant ainsi un couplage fonctionnel. A partir des mesures chiffrées de connectivité disponibles pour chaque couplage fonctionnel, de nouvelles méthodes d'analyse issues de la théorie des graphes, permettent de modéliser la connectivité cérébrale à l'échelle des réseaux cérébraux au repos. Nous abordons dans cette partie les mesures de connectivité fonctionnelle obtenues en IRMf et en EEG et utilisées en théorie des graphes pour la modélisation mathématique de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos.

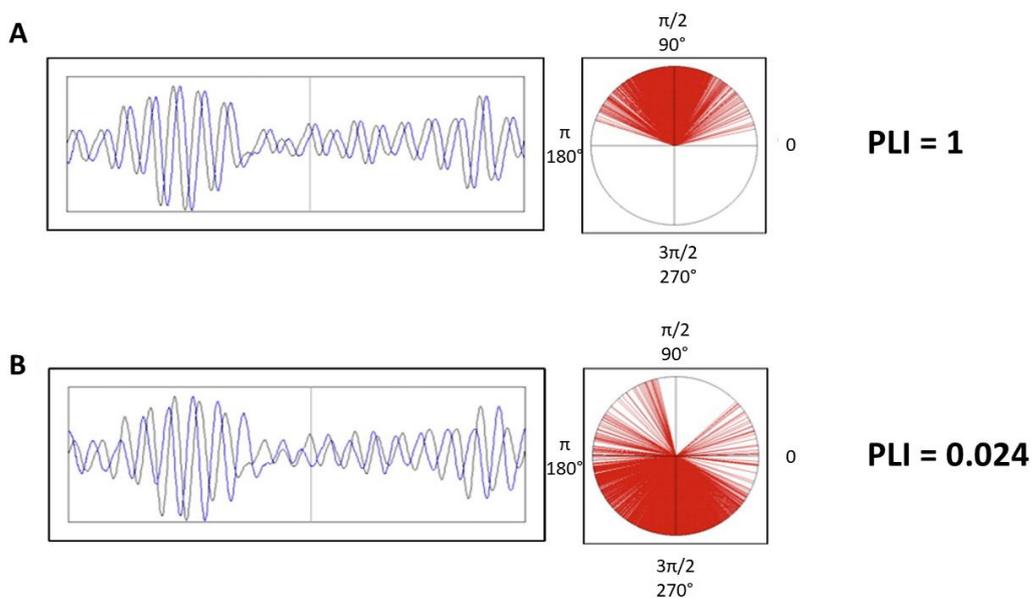
### 1.2.1. Mesures de connectivité fonctionnelle en IRMf

La connectivité fonctionnelle étudiée en IRMf repose sur la mesure du signal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), qui reflète les changements d'oxygénation du sang induits par l'activité neuronale. En effet, lorsque les neurones d'une région s'activent, cela induit une augmentation du flux sanguin dans cette région pour répondre à la demande en oxygène. L'hémoglobine (molécule chargée du transport de l'oxygène) en libérant son oxygène devient paramagnétique, ce qui peut provoquer des perturbations locales du champ magnétique. Le signal BOLD est la mesure de ce changement de rapport entre l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée entraînant des variations du champ magnétique local, et reflétant indirectement l'activité neuronale locale. La connectivité fonctionnelle représente alors la corrélation temporelle entre les signaux BOLD de différentes régions cérébrales. Si deux régions montrent des variations similaires du signal BOLD au cours du temps, cela reflète leur niveau de

communication fonctionnelle (Biswal et al., 1995 ; Friston, 2011). Cependant, le signal BOLD reflète l'activité neuronale de manière indirecte et avec une résolution temporelle faible, de l'ordre de la seconde.

### 1.2.2. Mesures de connectivité fonctionnelle en EEG

Comme nous l'avons abordé précédemment, l'EEG permet une mesure directe et plus précise temporellement (de l'ordre de la milliseconde) de la connectivité fonctionnelle entre deux régions, par la mesure de synchronisation de phase des rythmes cérébraux. Différentes métriques ont été développées pour quantifier la synchronisation de phase de rythmes émis par deux régions distantes, parmi lesquelles le *Phase Lag Index* (PLI ; Stam, 2007, 2012). Le principe du PLI est de mesurer la constance de la différence de phase (lag) entre deux signaux au fil du temps.



**Figure 13.** Illustration graphique de la mesure du *Phase Lag Index*. Adapté de Stam & van Straaten, 2012.

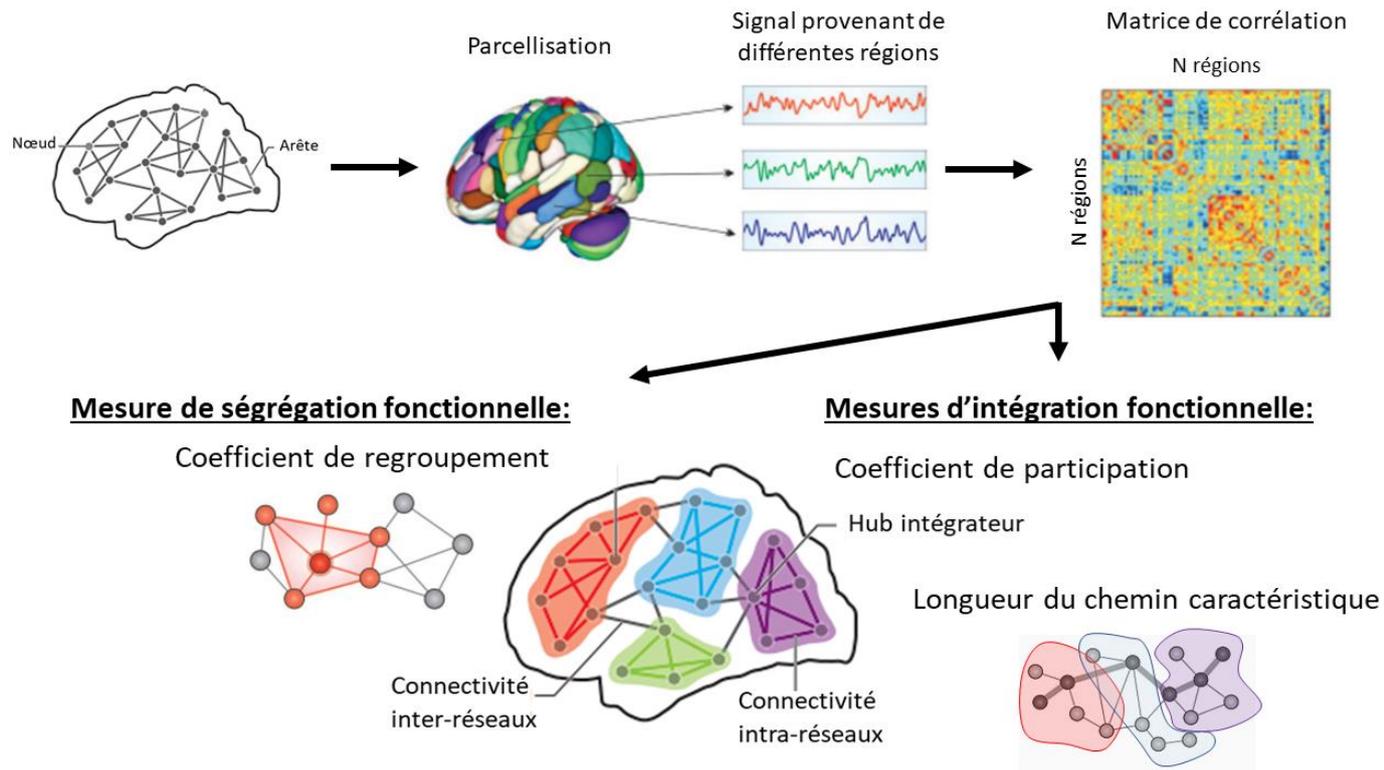
(A)  $PLI = 1$ , la différence de phase entre les signaux bleus et noirs est constante, leur synchronisation de phase est élevée. (B)  $PLI = 0.024$ , la différence de phase entre les signaux bleus et noir n'est pas constante au cours du temps, la synchronisation de phase est faible.

Le PLI est souvent représenté visuellement sur un cercle pour illustrer comment les différences de phase se comportent. Ce cercle de rayon 1, centré à l'origine d'un repère cartésien, est utilisé pour représenter les angles de phase d'un signal sur une échelle de 0 à 360 degrés (ou de 0 à  $2\pi$  radians). La différence de phase à un moment  $t$  entre deux signaux peut être visualisée comme la distance angulaire entre deux points sur ce cercle (voir **Figure 13**). Par exemple, si un signal a une phase de 0 degré et l'autre de 90 degrés, leur différence de phase est de 90 degrés. Si la différence de phase entre deux signaux est constante au fil du temps, les points correspondants seront concentrés dans une seule région du cercle. Cela reflète une forte synchronisation entre les signaux, et le PLI sera proche de 1. Si la différence de phase varie de manière aléatoire, les points seront dispersés sur tout le cercle. Cela signifie qu'il n'y a pas de synchronisation constante et le PLI sera proche de 0. L'avantage majeur du PLI par rapport à d'autres métriques telles que la *Phase Locking Value (PLV)* et les corrélations de phases est qu'il minimise l'impact des artefacts liés à la conduction de volume (Bruña, Maestú & Pereda, 2018 ; Vinck et al., 2011 ; pour revue voir Buzi et al., 2023). La conduction de volume se produit lorsque les électrodes captent la même activité électrique provenant d'une source commune, sans qu'il y ait de véritable interaction fonctionnelle entre les deux régions cérébrales enregistrées. La PLV et les corrélations de phase mesurent directement la synchronisation entre deux signaux, et peuvent être donc biaisées par des sources de bruit communes, comme la conduction de volume. Le PLI, en se basant uniquement sur les différences de phase nettes et constantes, ignore les phases égales ou proches de zéro, ce qui lui permet de réduire cet artefact et de fournir une mesure plus précise des interactions fonctionnelles entre des régions cérébrales distantes (Stam et al., 2007). Ce filtrage des synchronisations liées au bruit en fait un outil plus robuste pour l'étude des connectivités cérébrales. Quantifier ainsi la connectivité des couplages fonctionnels, en IRMf et en EEG, permet d'obtenir des mesures utilisables dans des modélisations mathématiques issues de la théorie des graphes, appliquée à l'étude des réseaux cérébraux.

### 1.2.3. Théorie des graphes

Un graphe permet une modélisation mathématique des réseaux cérébraux, dans laquelle les régions cérébrales sont représentées par des nœuds, et les valeurs de connectivité fonctionnelle entre ces régions sont représentées par des arêtes ou bords. Le nombre de régions que comporte le graphe dépend de la parcellisation de l'atlas anatomique choisi. Ainsi, un réseau fonctionnel est modélisé comme un module composé de nœuds connectés fonctionnellement les uns aux autres, mais également connectés aux nœuds appartenant à d'autres modules, sur une échelle topologique plus globale (voir **Figure 14**). L'identification des communautés permet de révéler l'organisation modulaire du cerveau, c'est-à-dire distinguer les régions des modules qui sont les plus densément connectés entre elles qu'avec d'autres régions du graphe. Ces communautés peuvent ainsi regrouper plusieurs réseaux fonctionnels. De manière générale, on s'attend à ce que les valeurs de connectivité fonctionnelle entre les régions d'un même réseau soient supérieures à celles mesurées entre des régions appartenant à des réseaux distincts. Cette modélisation permet de calculer des matrices de connectivité fonctionnelle, constituées de  $N \times N$  régions, dont les valeurs représentent la force de connectivité fonctionnelle de tous les couplages fonctionnels à l'échelle globale du cerveau.

A partir de ces matrices de corrélation, différentes mesures peuvent être calculées pour définir le degré de connectivité fonctionnelle des régions au sein d'un réseau fonctionnel ou d'une communauté (connectivité intra-réseau) et de connectivité fonctionnelle entre régions de réseaux ou de communautés distincts (connectivité inter-réseaux). Ce sont respectivement les mesures de ségrégation et d'intégration fonctionnelle (Bullmore & Sporns, 2009 ; Rubinov and Sporns, 2010 ; Sporns, 2013).



**Figure 14.** Modélisation de la connectivité fonctionnelle inter et intra-réseaux en théorie des graphes et des mesures de ségrégation et d'intégration fonctionnelle. Éléments graphiques issus de Farahani et al., 2019 et Sporns & Betzel, 2016.

### 1.2.3.1. La ségrégation fonctionnelle

La ségrégation fonctionnelle désigne le degré de connectivité fonctionnelle intra-réseau et donc le degré de spécialisation fonctionnelle d'un réseau. En d'autres termes une ségrégation élevée indique que les régions d'un réseau sont fortement connectées entre elles, avec moins d'interaction avec les régions des autres réseaux, ce qui rend plus efficace un traitement cognitif spécifique.

La principale mesure permettant de quantifier la ségrégation fonctionnelle au sein d'un réseau est le coefficient de regroupement (ou *clustering coefficient*). Il permet de quantifier, pour un nœud donné, la densité de ses connexions avec ses nœuds voisins dans son réseau

d'appartenance (voir **Figure 14**). Une densité élevée de connexions indique que ces régions voisines sont susceptibles de partager des informations spécialisées. Le coefficient de clustering du réseau est obtenu en calculant la moyenne des coefficients de clustering de tous ses nœuds, et est utilisé comme mesure globale du niveau de ségrégation du réseau.

#### 1.2.3.2.L'intégration fonctionnelle

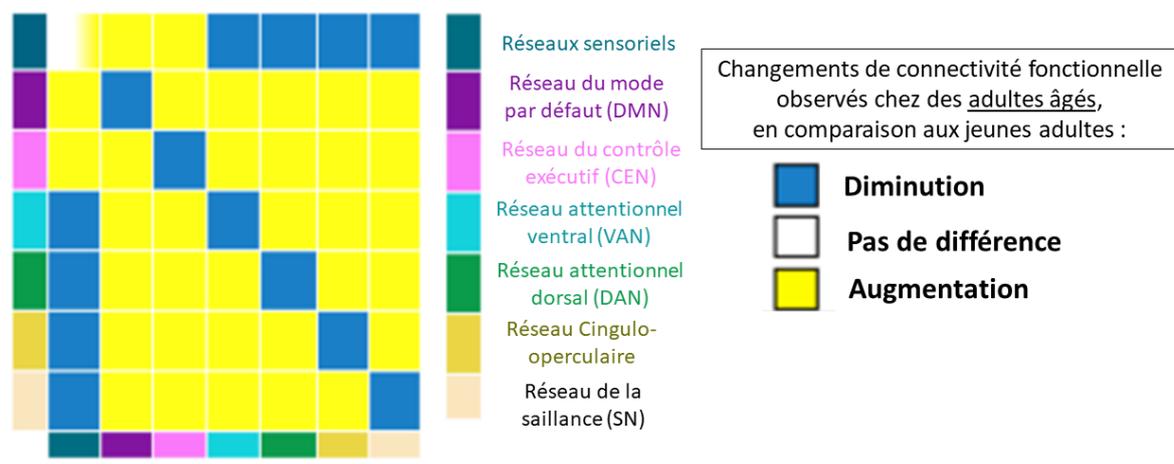
L'intégration fonctionnelle désigne pour sa part le degré de connectivité fonctionnelle entre les régions appartenant à des réseaux cérébraux distincts. Un niveau d'intégration élevé indique que des flux d'informations sont échangés entre des régions cérébrales distribuées sur l'ensemble des réseaux cérébraux, ce qui permet l'efficacité de fonctions cognitives complexes.

Deux mesures principales permettent de quantifier l'intégration fonctionnelle entre régions de différents réseaux : la longueur du chemin caractéristique (ou *characteristic path length*) et le coefficient de participation (ou *participation coefficient*) (voir **Figure 14**).

- La longueur du chemin caractéristique représente la distance moyenne des plus courts chemins entre toutes les paires de nœuds, nécessaires pour relier une région cérébrale à une autre dans le réseau global. Une longueur du chemin caractéristique plus courte indique une meilleure intégration fonctionnelle, car l'information peut être transmise rapidement à travers le réseau.
- Le coefficient de participation représente le niveau de connectivité d'un nœud donné à différents modules ou réseaux. Un coefficient de participation élevé signifie que ce nœud est un "hub" intégrateur, reliant différentes communautés ou modules. En d'autres termes, cela indique que cette région joue un rôle clé dans l'intégration de l'information entre différents réseaux du cerveau, permettant une coordination efficace des processus cognitifs à travers le cerveau.

### 1.3. Réorganisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos associée au vieillissement cognitif

Les études en théorie des graphes ont montré une baisse de la ségrégation fonctionnelle (ou de connectivité intra-réseau) et une augmentation de l'intégration fonctionnelle (ou de connectivité inter-réseaux) avec l'avancée en âge, associées à des performances cognitives préservées (pour revue, voir Deery et al., 2022, Jockwitz & Casper, 2021, Sala-Llonch et al., 2015). Ces résultats suggèrent l'engagement d'un réseau plus distribué et une spécialisation fonctionnelle réduite des réseaux cérébraux pour maintenir un bon niveau de performance cognitive. Les auteurs interprètent cette réorganisation fonctionnelle comme une manifestation de la dédifférenciation fonctionnelle liée à l'âge, suggérant des patterns de connectivité fonctionnelle moins spécialisés (Malagurski et al., 2020). Une revue systématique de Deery et al. (2022) répertorie en détail les études qui ont rapporté les changements de ségrégation et d'intégration fonctionnelle des réseaux au repos, associés au vieillissement cognitif (voir **Figure 15**).



**Figure 15.** Changements de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos.

Adapté de Deery et al., 2022. La diagonale représente la ségrégation fonctionnelle (connectivité intra-réseau) et le reste de la matrice représente l'intégration fonctionnelle entre chaque réseau au repos (connectivité inter-réseaux).

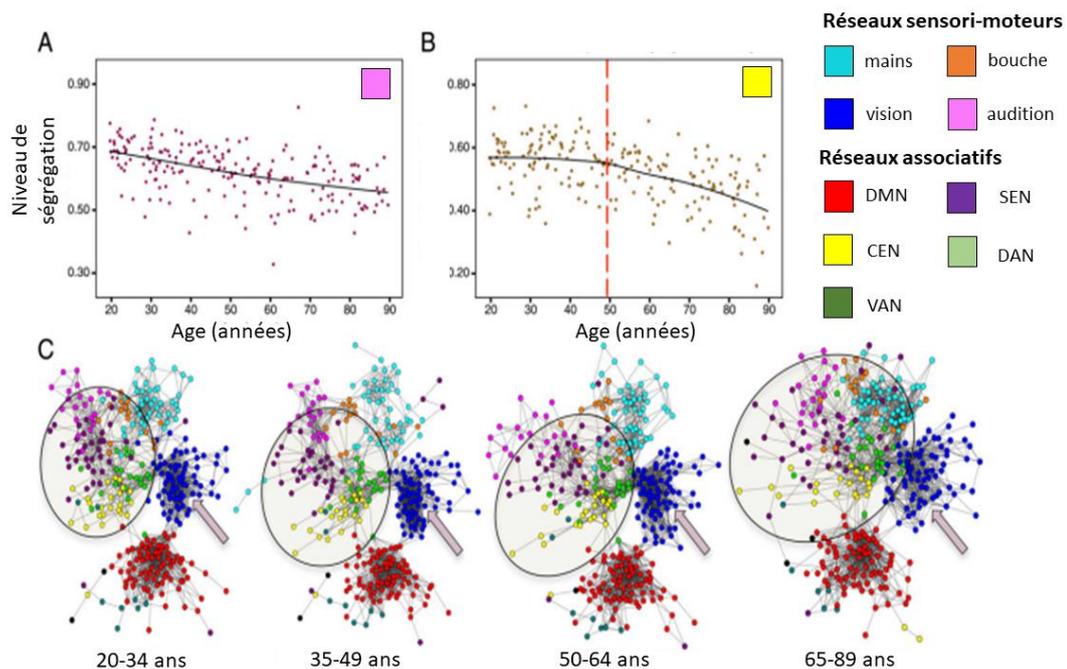
### 1.3.1. Augmentation de l'intégration fonctionnelle

Les études rapportent en général une augmentation de l'intégration fonctionnelle entre l'ensemble des réseaux cérébraux associés au processus cognitifs de haut niveau (Deery et al., 2022). Plus particulièrement, les études ont montré une connectivité fonctionnelle accrue entre les réseaux de la saillance (SN), du contrôle exécutif (CEN) et du mode par défaut (DMN), réseaux comprenant des régions cérébrales cruciales pour l'efficacité du fonctionnement cognitif (Ng et al., 2016). Le modèle tripartite a été proposé pour rendre compte des changements de connectivité fonctionnelle au repos chez les personnes âgées entre ces trois réseaux (Chand et al., 2017). Dans ce modèle, le SN modulerait la connectivité fonctionnelle au repos entre le DMN, associée aux activités cognitives orientées vers l'intérieur, et le CEN impliqué dans les fonctions cognitives orientées vers l'extérieur, chez les adultes âgés présentant un fonctionnement cognitif préservé (Li et al., 2018). En revanche, la perturbation du contrôle par le SN de la connectivité fonctionnelle entre le DMN et le CEN a été associée à l'altération cognitive observée chez des patients souffrant de troubles cognitifs légers (TCL). Cette organisation de connectivité fonctionnelle entre le SN, le DMN et le CEN a été proposée comme un marqueur du vieillissement (LaCorte et al., 2016).

### 1.3.2. Diminution de la ségrégation fonctionnelle

Au cours du vieillissement, la diminution de la ségrégation fonctionnelle semble concerner davantage les réseaux cérébraux en charge des fonctions cognitives de haut niveau (ou réseaux associatifs) et s'accroît à partir de 50 ans (Chan et al., 2014 ; Han et al., 2018 ; Pedersen et al., 2021, Wig et al., 2017) (voir **Figure 16**). Cette diminution de connectivité fonctionnelle intra-réseaux au repos a été associée à de moins bonnes performances des individus âgés dans des tâches évaluant la mémoire, la vitesse de traitement et le fonctionnement exécutif, en comparaison à des adultes jeunes (Chan et al., 2014 ; Varangis et al., 2019). En revanche, les

réseaux cérébraux sensorimoteurs (réseau visuel, réseau somatomoteur) restent plus stables avec l'avancée en âge (Medaglia et al., 2015). Là encore, des études ont plus particulièrement rapporté une diminution de cette connectivité fonctionnelle intra-réseau au sein du SN, CEN et DMN, associée à la baisse des performances cognitives (Petrican et al., 2017 ; Malagurski et al., 2020). Ces résultats ont également été interprétés sous l'angle de la dédifférenciation cognitive liée à l'âge.



**Figure 16.** Changements de ségrégation et d'intégration fonctionnelle au cours du vieillissement. Adapté de Chan et al., 2014.

(A) La ségrégation des réseaux sensori-moteurs reste plus stable avec l'avancée en âge, tandis que (B) les réseaux associatifs en charge des fonctions cognitives de haut niveau présentent une diminution marquée à partir de 50ans. (C) Les cercles noirs indiquent les réseaux qui présentent plus de connectivité fonctionnelle inter-réseaux (intégration) et moins de connectivité intra-réseau (ségrégation), à savoir le réseau du contrôle exécutif (CEN, en jaune), le réseau de la saillance (SN, en violet foncé), avec un changement marqué entre les périodes 35-49ans et 50-64ans. La flèche pointe le réseau sensoriel visuel, dont les changements de ségrégation et d'intégration sont plus progressifs.

Bien que la majorité des études citées utilisent l'IRMf et le signal BOLD comme mesure de connectivité fonctionnelle, des études utilisant la synchronisation de phase du signal EEG rapportent des résultats similaires (Smit et al., 2016, Vecchio et al., 2016, 2017).

Dans cette section, nous avons abordé les patterns de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos mesurés en théorie des graphes, associés au vieillissement cognitif normal. Nous avons vu qu'au cours du vieillissement, les réseaux cérébraux sont de plus en plus interconnectés, intégrés, et de moins en moins différenciés, ce qui correspond à la perte de spécialisation fonctionnelle liée à l'hypothèse de dédifférenciation neuronale. Cette réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos au cours du vieillissement confirme la nécessité d'étudier l'activité cérébrale à l'échelle globale des réseaux étendus. Sur le plan temporel, les études citées analysent la connectivité fonctionnelle moyenne à l'échelle de l'enregistrement en IRMf ou en EEG, ce qui suppose implicitement la stationnarité des réseaux cérébraux dans le temps (Bassett et al., 2011, Calhoun et al., 2014).

Cependant, la réorganisation fonctionnelle des réseaux au repos évolue également sur un axe temporel, puisque les connexions entre régions se font et se défont au cours du temps (voir **Figure 11**). Ainsi, la connectivité fonctionnelle entre les régions des réseaux fluctue au cours du temps, et ces fluctuations sont maintenant considérées comme des indicateurs du fonctionnement cognitif (Waschke et al., 2021 ; Kumral et al., 2020 ; Uddin et al., 2020). Nous commencerons par présenter les différentes échelles temporelles pendant lesquelles fluctue l'activité des réseaux cérébraux au repos. Après avoir défini les mesures de fluctuations de l'activité cérébrale utilisées dans les études récentes, nous détaillerons l'apport de ces fluctuations dans l'étude du vieillissement cognitif.

## **2. Fluctuations temporelles de la connectivité fonctionnelle des réseaux au repos et vieillissement cognitif normal**

### **2.1. Organisation temporelle des réseaux au repos**

Comme nous l'avons présenté au début du chapitre, l'activité cérébrale fluctue sur axe temporel (voir **Figure 11**), de l'échelle de la seconde à l'échelle de la vie entière (Betzell & Bassett, 2017). Au cours des dernières décennies, les études en neurosciences cognitives ont étudié l'activité cérébrale moyenne à l'échelle de l'enregistrement pour l'associer aux processus cognitifs. Dans cette approche, la part de fluctuations de l'activité enregistrée était considérée comme du bruit qu'il fallait minimiser en moyennant les enregistrements ou en nettoyant le signal de ses déviations jugées trop extrêmes. Cependant, les études récentes remettent en question cette approche stationnaire de l'activité cérébrale. En effet, elles démontrent que les fluctuations de l'activité cérébrale sont un indicateur majeur de l'efficacité des réseaux cérébraux et prédisent les trajectoires cognitives associées au vieillissement (Courtney & Hinault, 2021 ; Jauny et al., 2022 ; Hinault et al., 2021, 2023 ; Uddin et al., 2020 ; Kumral et al., 2020), de manière plus robuste que l'activité cérébrale moyenne (Garrett et al., 2011, 2013, 2020 ; Grady & Garrett, 2014).

A l'échelle développementale, ces études menées aussi bien en IRMf (Garrett et al., 2011) qu'en EEG (Sleiman-Malkoun et al., 2015) ont notamment montré que le niveau de fluctuations de l'activité cérébrale suit une courbe en forme de U inversé : il augmente au cours du développement, est maximal à l'âge adulte et décroît au cours du vieillissement. L'hétérogénéité des performances cognitive suit pour sa part une courbe inverse, telle que les jeunes enfants et les adultes âgés montrent une plus grande hétérogénéité cognitive inter-individuelle que les jeunes adultes (Williams et al., 2005 ; Rutter et al., 2020 ; Fagot et al., 2018 ; Mella et al., 2015). Ces deux constats ont été mis en lien et de récentes études montrent

que les fluctuations de l'activité cérébrale jouent un rôle dans l'hétérogénéité des trajectoires cognitive observée au cours du vieillissement (Garrett et al., 2011).

On peut noter que ces études se situent aux deux extrémités sur un axe temporel, puisqu'elles s'intéressent d'un côté aux fluctuations de l'activité au cours d'un l'enregistrement, et de l'autre à l'évolution de ces fluctuations à l'échelle développementale, en comparant des enregistrements d'individus à différentes périodes de vie. Toutefois, l'activité cérébrale, comme tout processus biologique, fluctue également sur des périodes intermédiaires, à l'échelle de la journée, influencée par les rythmes circadiens (pour revue, voir Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021). Or, cette échelle temporelle est peu prise en compte dans l'étude du lien entre les fluctuations d'activité des réseaux cérébraux au repos et les changements cognitifs liés à l'âge. En effet, le moment de la journée auquel est enregistré l'activité cérébrale est rarement mentionné dans les études.

Dans les sections suivantes, nous aborderons d'abord les travaux de recherche qui ont associé les fluctuations de l'activité cérébrale au cours de l'enregistrement aux performances cognitives des individus âgés, en dissociant les deux approches utilisées pour mesurer ces fluctuations. Nous présenterons ensuite les études réalisées pour évaluer les changements circadiens de l'activité cérébrale associés au vieillissement cognitif.

## **2.2. Fluctuations de l'activité des réseaux au repos au cours de l'enregistrement associées au vieillissement cognitif**

Les études que nous présentons ici divergent selon les mesures utilisées. Certaines considèrent les fluctuations globales de l'activité des réseaux au repos, tandis que d'autres utilisent des mesures plus précises issues de la théorie des graphes, permettant de distinguer les dynamiques de réorganisation des réseaux cérébraux au cours de l'enregistrement.

### 2.2.1. Fluctuations globales de l'activité des réseaux cérébraux au repos associées au vieillissement cognitif

Certaines études mesurent le niveau de fluctuation du signal (EEG ou signal BOLD) à l'échelle globale des réseaux, au cours de l'enregistrement. Pour cela, elles utilisent majoritairement deux types d'indice de fluctuation :

- La moyenne des différences successives carrées (ou *Mean Square Successive Difference, MSSD*) : Cette métrique mesure les fluctuations en calculant la différence carrée entre des points temporels successifs du signal. Elle fournit une mesure directe de l'amplitude des fluctuations du signal d'un moment à l'autre.
- La variance et l'écart-type : Ce sont des mesures statistiques de base utilisées pour évaluer la fluctuation globale de l'amplitude du signal cérébral au fil du temps. Une variance ou un écart-type plus élevé indique une plus grande fluctuation du signal.

A partir de ces mesures, les études ont montré que le niveau de fluctuations global du signal BOLD (Garrett et al., 2011, 2013, 2020 ; Grady & Garrett, 2014) et du signal EEG (McIntosh et al., 2008, Sleiman-Malkoun et al., 2015) est plus indicatif de l'hétérogénéité des performances cognitives liées à l'âge, que ne l'est la moyenne du signal. En comparaison aux jeunes adultes, les adultes âgés présentent une réduction du niveau de fluctuations global de l'activité cérébrale au repos, et ce pour l'ensemble des réseaux cérébraux, associée à des performances cognitives inférieures. Les adultes âgés dont les performances cognitives sont similaires aux jeunes adultes présentent, pour leur part, un niveau élevé de fluctuations globales de l'activité cérébrale (Kumral et al., 2020, mais voir Jauny et al., 2022).

Ces résultats ont été interprétés comme le reflet des changements de connectivité fonctionnelle des réseaux au repos liés à l'âge (Fox et al., 2006, Nir et al., 2008). En effet, comme nous l'avons abordé précédemment, la connectivité fonctionnelle change au cours du vieillissement pour s'adapter à la perte d'efficacité des réseaux et maintenir de bonnes performances

cognitives. Les réseaux fonctionnels sont ainsi moins spécialisés et interagissent davantage entre eux pour compenser. C'est cette réorganisation fonctionnelle dynamique qui générerait un haut niveau de fluctuations de l'activité au cours de l'enregistrement, observé chez les adultes âgés qui présentent des performances similaires aux jeunes adultes (Kumral et al., 2020). En revanche, la réduction de fluctuations globales observée chez les adultes âgés dont les performances cognitives sont altérées, reflèterait l'échec de ce processus de compensation par réorganisation fonctionnelle (McIntosh et al., 2010).

Cependant, les mesures de fluctuations globales de l'activité utilisées ne permettent pas de confirmer les interprétations proposées par ces études, en termes de réorganisation fonctionnelle dynamique des réseaux cérébraux au repos au cours de l'enregistrement. Pour cela, des travaux récents ont proposé de nouvelles mesures, issues de la théorie des graphes, pour rendre compte des dynamiques de connectivité fonctionnelle entre et intra réseaux au cours du temps.

### 2.2.2. Fluctuations de la connectivité fonctionnelle inter- et intra-réseaux au repos associées au vieillissement cognitif

Ces nouvelles méthodes envisagent les fluctuations de l'activité cérébrale au cours de l'enregistrement comme étant le reflet de la réorganisation fonctionnelle dynamique des réseaux cérébraux au cours du temps. En effet, comme nous l'avons abordé précédemment, la connectivité fonctionnelle des régions au sein d'un réseau et entre réseaux n'est pas stationnaire au cours du temps, elle fluctue rapidement et constamment pendant la durée de l'enregistrement (Sporns, 2011).

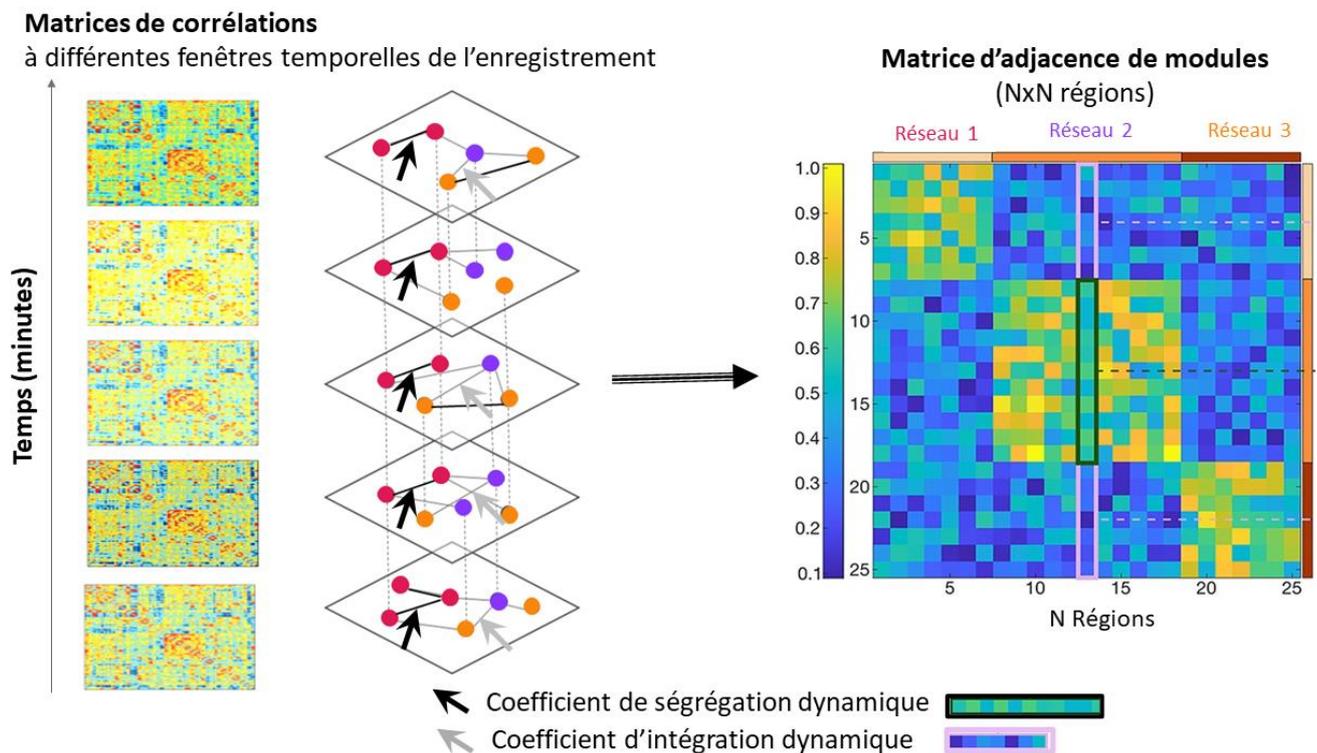
Pour modéliser ces dynamiques de connectivité fonctionnelle entre et intra réseaux, les nouvelles approches utilisent une analyse de réseau multicouche (Mucha et al., 2010). Cela consiste à découper l'enregistrement du signal en plusieurs fenêtres temporelles, pour obtenir plusieurs matrices de connectivité fonctionnelle, correspondant à différents temps de l'enregistrement. Chaque matrice de connectivité représente alors une couche d'un nouveau

réseau fonctionnel dynamique (car variable au cours du temps) ainsi créé, et capture un pattern de connectivité fonctionnelle à un temps donné de l'enregistrement. Ce réseau fonctionnel dynamique peut également être modélisé sous formes de graphes, dans lesquels chaque couche représente une configuration à un temps  $t$  des réseaux cérébraux, sous formes de nœuds connectés fonctionnellement par des arêtes (voir **Figure 17 gauche**).

A partir de ce réseau multicouche, une matrice d'adjacence de module (ou *Module allegiance matrix*) peut être calculée (voir **Figure 17 droite**). Elle représente le taux de fluctuations de la connectivité fonctionnelle intra et inter réseaux de chaque région cérébrale au cours de l'enregistrement. Elle permet notamment d'obtenir des mesures dynamiques de la réorganisation des réseaux fonctionnels au repos au fil du temps, telles que les coefficients dynamiques de ségrégation et d'intégration (Mattar et al., 2015 ; He et al., 2020) :

- Le coefficient de ségrégation dynamique correspond à la probabilité que les régions d'un réseau cérébral ou d'une communauté restent connectées fonctionnellement entre elles au fil du temps. Autrement dit, cela donne un indice dynamique de la connectivité fonctionnelle intra-réseau au cours de l'enregistrement. Un coefficient de ségrégation dynamique élevé indique une connectivité intra-réseau stable au cours de l'enregistrement, donc peu de fluctuations de celle-ci. En revanche, un coefficient de ségrégation dynamique faible indique que la connectivité fonctionnelle entre régions d'un même réseau fluctue au cours du temps, reflétant une réorganisation fonctionnelle au sein du réseau.
  
- Le coefficient d'intégration dynamique est la probabilité que les régions d'un réseau cérébral soient fonctionnellement connectées à des régions appartenant à d'autres réseaux fonctionnels au cours du temps. De la même manière que le coefficient d'intégration évoqué dans la section, le coefficient d'intégration dynamique évalue la

connectivité inter-réseaux, mais tient compte pour sa part de l'évolution dynamique de l'activité au cours de l'enregistrement. Ainsi, un coefficient d'intégration dynamique élevé indique une connectivité inter-réseaux stable au cours de l'enregistrement, tandis qu'un coefficient d'intégration dynamique faible indique que cette connectivité fonctionnelle inter-réseaux fluctue au cours du temps, reflétant ici une réorganisation fonctionnelle entre réseaux distincts.



**Figure 17.** Modélisation d'un réseau fonctionnel multicouche et de la matrice d'adjacence de modules correspondante. *Eléments extraits de Canal-Garcia et al., 2024.*

Le signal enregistré est divisé en plusieurs fenêtres temporelles pour obtenir les matrices de corrélations à différents temps de l'enregistrement. L'analyse de réseau multicouche permet de calculer la matrice d'adjacence de modules, dont la diagonale représente le coefficient de ségrégation dynamique de chaque réseau, et sa périphérie représente le niveau d'intégration dynamique des réseaux entre eux.

Ces méthodes d'analyse multicouche permettent une mesure plus fine des fluctuations de l'activité, en termes de dynamiques de connectivité fonctionnelle entre et intra-réseaux. Cependant, ce sont des méthodes nouvelles qui ont été développées et utilisées majoritairement pour l'étude des processus cérébraux associés à des pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie (Gifford et al., 2020 ; Yang et al., 2022) et les troubles dépressifs majeurs (Tian et al., 2019) ou plus récemment encore à des pathologies neurodégénératives (Canal-Garcia et al., 2024). A notre connaissance, ces méthodes d'analyse n'ont pas encore été appliquées sur des données EEG, ces études sont exclusivement menées en IRM fonctionnelle.

Dans le champ du vieillissement normal, comme nous l'avons vu, de nombreuses études montrent des changements de connectivité fonctionnelle à l'échelle de l'enregistrement, en termes de ségrégation et d'intégration fonctionnelle, associés à la cognition. Dans leurs perspectives, la majorité de ces études discutent l'importance de compléter ces mesures « statiques » par des mesures dynamiques correspondantes pour rendre compte des fluctuations temporelles de l'activité, qui seraient davantage prédictives des performances cognitives (Calhoun et al., 2014 ; Wig et al., 2017 ; Setton et al., 2022 ; Deery et al., 2022).

Ces recommandations ont été suivies par une étude récente de He et al. (2020), dans laquelle les mesures de ségrégation et d'intégration dynamique ont été utilisées pour comparer les fluctuations temporelles de l'activité des réseaux au repos d'adultes jeunes et âgés. Leurs résultats ont montré une augmentation de l'intégration dynamique, et une réduction de la ségrégation dynamique des réseaux cérébraux au repos avec l'avancée en âge. En d'autres termes, les adultes âgés comparés aux adultes jeunes présentent, au cours de l'enregistrement, moins de fluctuations de connectivité fonctionnelle entre régions d'un même réseau et plus de fluctuations de connectivité fonctionnelle entre régions de réseaux différents. Ce résultat a été interprété comme le reflet de la réorganisation fonctionnelle dynamique des réseaux cérébraux au cours de l'enregistrement chez les adultes âgés. Cela suggère, selon eux, l'engagement

dynamique d'un réseau plus distribué pour compenser la réduction de la communication intra-réseau au cours de l'enregistrement. En effet, la diminution de la fluctuation des communications intra-réseau pourrait refléter une baisse du flux d'échange d'informations au cours de l'enregistrement entre les régions d'un même réseau. Cela précise les dynamiques temporelles de la perte de spécialisation fonctionnelle. L'augmentation des fluctuations inter-réseaux reflèterait en revanche les dynamiques temporelles de la réorganisation fonctionnelle, nécessitant l'échange d'information au sein de réseaux cérébraux plus étendus. Bien que cette étude interprète ces changements dynamiques en termes de processus compensatoires pour le maintien des performances cognitives, son protocole ne comporte pas de mesures cognitives. En effet, sans association avec les performances cognitives individuelles, il n'est pas possible de savoir si les changements des dynamiques cérébrales au cours du vieillissement sont de nature compensatoire (recrutement actif de réseaux cérébraux alternatifs, en accord avec le modèle STAC-r) ou s'il s'agit d'une perte passive de spécialisation induite par la dédifférenciation neuronale.

Une étude de Pedersen et al. (2018), utilisant également l'approche de réseau multicouche, a montré qu'au cours de l'enregistrement, le taux de fluctuation de connectivité inter-réseaux est associé aux performances cognitives des adultes âgés. En d'autres termes, plus une région réalise de connexions différentes au cours de l'enregistrement, avec des régions d'autres réseaux, meilleures sont les performances des individus âgés. Cela pourrait suggérer un rôle bénéfique des fluctuations de connectivité inter-réseaux pour le maintien des performances cognitives au cours du vieillissement.

Ainsi, les nouvelles approches en réseau multicouche permettent de mesurer les dynamiques temporelles des mesures originellement statiques de connectivité fonctionnelle, que sont l'intégration et la ségrégation. Ces premiers résultats semblent compléter la compréhension des patterns de connectivité statiques associés au fonctionnement neurocognitif des individus âgés.

Toutefois, peu d'études ont été réalisées dans le champ spécifique du vieillissement cognitif normal, via l'utilisation de données EEG associées à des données cognitives longitudinales, pour comprendre leur valeur prédictive des trajectoires cognitives individuelles.

Dans cette section, nous avons vu que la connectivité fonctionnelle fluctue au cours de l'enregistrement et que ses patterns de fluctuation semblent être des indicateurs du fonctionnement cognitif des individus âgés. Cependant, si la connectivité cérébrale fluctue pendant le temps court de l'enregistrement, elle fluctue également pendant des temps plus longs, et notamment à l'échelle de la journée (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021). Ainsi, l'activité cérébrale mesurée à différents moments de la journée varie, mais peu d'études rapportent à quel moment les enregistrements sont réalisés. Dans la section suivante, nous présenterons comment les rythmes biologiques influencent les fluctuations de la connectivité cérébrale à l'échelle de la journée pour les mettre en lien avec les changements cognitifs observés au cours du vieillissement normal.

### **2.3. Influence des rythmes biologiques sur les fluctuations de l'activité cérébrale**

L'évolution temporelle de l'activité cérébrale est influencée par différents rythmes biologiques, selon la période de temps considérée (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021), notamment les rythmes circadien et ultradien.

#### 2.3.1. Fluctuations circadiennes de l'activité cérébrale

Le rythme circadien correspond à un cycle moyen jour-nuit de 24 heures, ou de manière générale à une période étendue entre 20 et 28 heures. Ce rythme est régi par le noyau suprachiasmatique (SNC) situé dans l'hypothalamus, qui régule notamment les niveaux de mélatonine et de cortisol, hormones responsables de l'alternance des phases d'éveil et de sommeil (Colwell, 2011). En effet, selon le niveau de luminosité perçu par la rétine, le SNC :

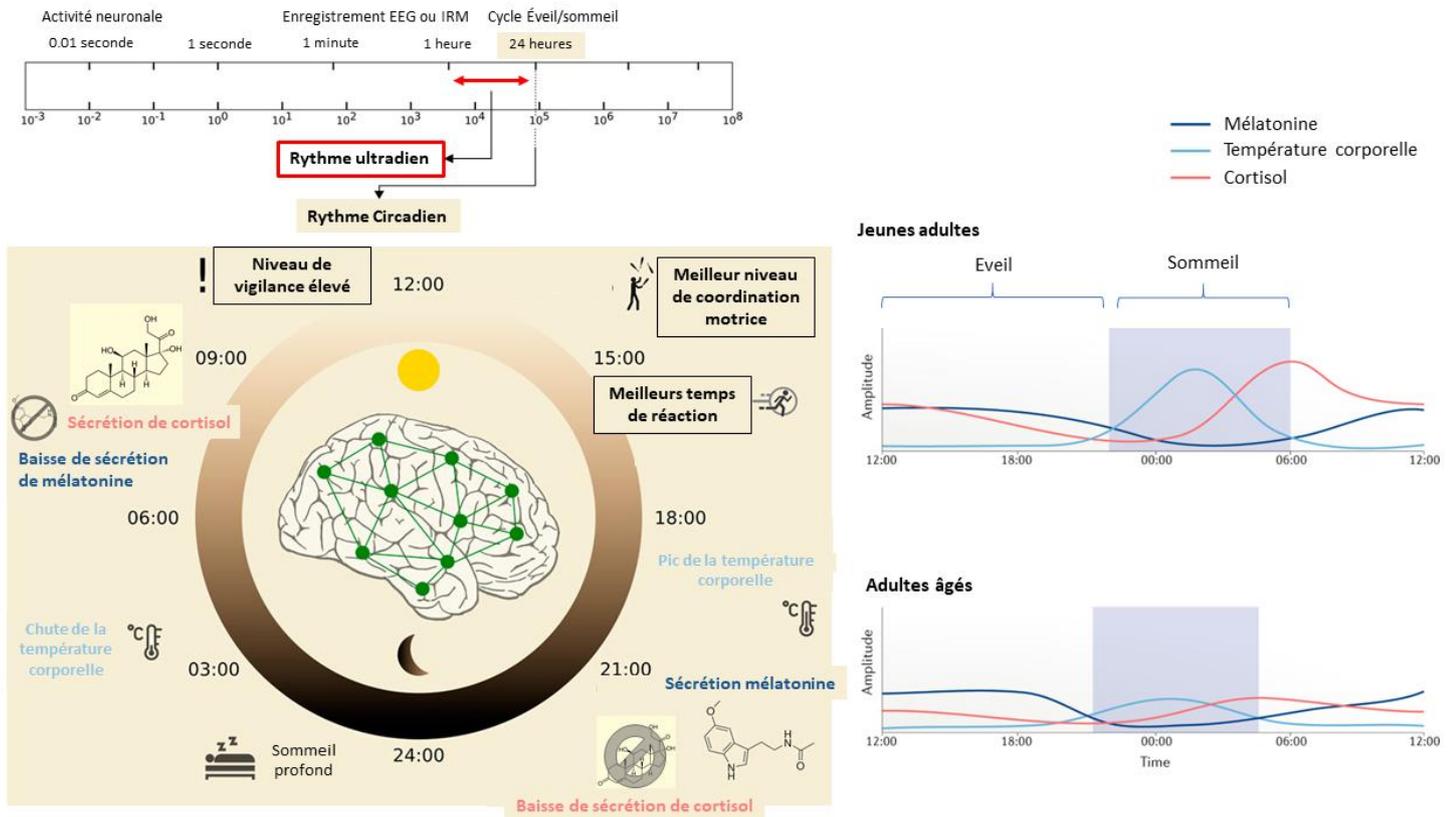
- signale à la glande pinéale de produire de la mélatonine lorsque la lumière diminue le soir, ce qui favorise le sommeil,
- stimule la libération de cortisol par les glandes surrénales lorsque la lumière augmente le matin, ce qui favorise l'éveil et la vigilance pendant la période diurne (voir **Figure 18**).

La rythmicité circadienne est donc comparable à une horloge interne de 24 heures, qui fait varier l'activité cérébrale pour maintenir un niveau d'éveil adapté au cours de la journée et opérer une bascule progressive vers l'état de sommeil à l'arrivée de la nuit. Ces fluctuations circadiennes de l'activité cérébrale ont une influence directe sur les performances cognitives au cours de la journée (pour une revue, voir Schmidt et al., 2007). Des études ont montré que cette rythmicité circadienne change au cours du vieillissement, impactant également la cognition des adultes âgés (Monk, 2005 ; Kondratova & Kondratov, 2012). En effet, les adultes âgés présentent une altération de la régulation hormonale des phases de veille-sommeil qui se traduit par une baisse de la qualité du sommeil. Cela induit une variation plus marquée du niveau d'éveil au cours de la journée, associée à des performances cognitives plus faibles que celles des jeunes adultes (Dijk, 1999 ; Klerman & Dijk, 2008 ; Schmidt et al., 2012).

Toutefois, ces travaux sur les fluctuations circadiennes de l'activité cérébrales dans le vieillissement cognitif portent sur l'échelle de la journée complète et sont majoritairement centrés sur les effets induits par les changements de la bascule veille-sommeil. Cela diverge de notre question de recherche, puisque nous nous intéressons aux fluctuations spontanées de l'activité cérébrale au repos, pendant des enregistrements réalisés en phase d'éveil au cours de la journée. Cette période diurne du rythme circadien est régie par un autre rythme biologique, dit ultradien.

### 2.3.2. Fluctuations ultradiennes de l'activité cérébrale

Le rythme ultradien correspond à la période diurne et d'éveil du cycle circadien, pendant laquelle les enregistrements en condition de repos sont habituellement réalisés, ce qui exclut la phase de sommeil nocturne. Sa durée est comprise entre 1 heure et 20 heures (voir **Figure 18**). Des travaux ont montré que l'activité cérébrale au repos fluctue également significativement pendant cette période ultradienne, bien que ces fluctuations soient moins marquées que celles qui s'étendent à l'échelle circadienne (Croce et al., 2018 ; Lehnertz et al., 2017, 2021). Leurs résultats indiquent que ces fluctuations de l'activité cérébrale au cours de la journée jouent un rôle important dans l'organisation temporelle de l'activité cérébrale sous-jacente aux processus cognitifs. Cependant, les patterns de fluctuations journalières de l'activité cérébrale varient selon les mesures considérées dans les études. De plus, peu de travaux ont été menés sur l'association entre ces fluctuations d'activité cérébrale journalières et les performances cognitives, et encore moins dans le champ d'étude du vieillissement cognitif. A la manière de la première partie de ce chapitre, nous abordons dans les sections suivantes les études sur les fluctuations journalières de l'activité cérébrale au repos qui utilisent, d'une part des mesures globales et, d'autre part des mesures issues de la théorie des graphes. Nous présenterons les résultats disponibles concernant leur rôle dans les processus cognitifs et, lorsque cela a été investigué, au cours du vieillissement normal.



**Figure 18.** Influence des rythmes biologiques sur l'activité cérébrale. Adapté de Lehnertz,

Rings & Bröhl, 2021 et de Logan & McClung, 2019.

En rouge : l'échelle temporelle des rythmes ultradiens considérés dans l'étude des fluctuations journalières de l'activité cérébrale. A gauche, encadré en noir, des exemples de performances cognitives en fonction du moment de la journée : le niveau de vigilance est maximal en fin de matinée et le niveau de coordination motrice ainsi que les temps de réactions sont meilleurs lorsqu'ils sont mesurés en milieu d'après-midi. Les courbes, à droite, montrent que la rythmicité circadienne des jeunes adultes diffère de celle des adultes âgés, tels que l'amplitude des pics de mélatonine, de cortisol et de température corporels sont fortement réduits avec l'avancée en âge.

## **2.4. Fluctuations journalières globales de l'activité des réseaux cérébraux au repos**

Parmi les études qui se sont intéressées aux fluctuations globales de l'activité cérébrale au cours de la journée, certaines se basent sur la mesure de l'excitabilité corticale en EEG (Van Egroo et al. 2019, Gaggioni et al. 2019) et d'autres sur la fluctuation globale du signal IRM (Orban et al., 2020 ; Blautzik et al., 2013, 2014).

L'excitabilité corticale correspond au niveau de réponse de l'activité cérébrale mesurée en EEG, en réponse à une stimulation induite par exemple par stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Des études ont notamment montré que le niveau d'excitabilité cortical global fluctue au cours de la journée, dans le sens d'une augmentation chez les jeunes adultes (Huber et al., 2013 ; Ly et al., 2016), et à l'inverse, dans le sens d'une diminution chez les adultes âgés (Van Egroo et al., 2019 ; Gaggioni et al., 2019), de manière progressive durant la période d'éveil. La diminution du niveau d'excitabilité corticale au cours de la journée, a été associée à des performances cognitives inférieures à celles des jeunes adultes. Cependant, certains adultes âgés présentent une augmentation locale du niveau d'excitabilité cortical au cours de la journée dans les régions frontales, ce qui est associé à des performances cognitives, plus particulièrement exécutives, similaires à celles des jeunes adultes (Van Egroo et al., 2019 ; Gaggioni et al., 2019). En d'autres termes, plus le niveau d'activité cérébrale frontale fluctue au cours de la journée, meilleures sont les performances cognitives des individus âgés. Ce résultat peut être mis en lien avec la suractivation frontale liée à l'âge permettant aux adultes âgés de maintenir de bonnes performances cognitives, évoquée dans les modèles PASA et STAC.

Les études en IRM de repos présentent quant à elles une diminution progressive du niveau de fluctuation globale du signal BOLD chez les jeunes adultes, associée à une réduction globale

de la connectivité fonctionnelle au cours de la journée (Orban et al., 2020). Cette baisse de fluctuations journalières a notamment été observée dans le DMN et a été associée à une diminution progressive des capacités attentionnelles au cours de la journée, jusqu'au moment de bascule de l'éveil au sommeil dans la soirée (Facer-Childs et al., 2019). Le CEN présente un niveau global de fluctuations journalières stable au cours de la journée (Blautzik et al., 2013). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a été menée avec ces mêmes mesures auprès d'adultes âgés. De plus, les associations avec les performances cognitives correspondent à des objectifs secondaires, discutés brièvement dans ces études.

Nous pouvons constater que les patterns de fluctuations journalières de l'activité cérébrale diffèrent en fonction des mesures utilisées. Aussi, ces mesures globales ne permettent pas de rendre compte de la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos au cours de la journée, contrairement aux mesures de ségrégation et d'intégration issues de la théorie des graphes.

## **2.5. Mesures de graphes des fluctuations journalières de l'activité des réseaux cérébraux au repos**

Comme nous l'avons vu précédemment (voir 1.2.3), l'analyse de graphes permet de calculer des coefficients de ségrégation et d'intégration fonctionnelle, pour rendre compte de la connectivité fonctionnelle entre et intra réseaux au cours de l'enregistrement. L'équipe de Farahani et al. (2022) ont récemment adapté cette méthodologie pour comparer ces mesures de connectivité des réseaux au repos enregistrés en IRM fonctionnelle à différents temps de la journée, le matin et en début de soirée, chez des jeunes adultes. Leurs résultats sont les suivants :

- Au cours de la journée, le niveau d'intégration fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos varie de manière significative. Plus spécifiquement, le niveau d'intégration est plus élevé en fin de journée qu'en début de journée, ce qui signifie que les régions

cérébrales établissent davantage de connexions avec des régions appartenant à des réseaux différents au fur et à mesure de la journée. Ce pattern semble répliquer à l'échelle de la journée le pattern observé au cours de la journée et pourrait être lié à l'augmentation de l'excitabilité corticale observée au cours de la journée qui reflèterait le maintien de l'efficacité des réseaux cérébraux dans le temps. Le niveau d'intégration accru est particulièrement marqué entre les régions du DMN et les autres réseaux cérébraux, ce qui reflèterait potentiellement des processus d'introspection et de vagabondage mental (Golchert et al., 2017).

- Le niveau de ségrégation fonctionnelle est lui équivalent entre les deux enregistrements, excepté pour le réseau DAN, qui présente un niveau de ségrégation supérieur en début de journée, et pour le réseau CEN qui présente au contraire un niveau de ségrégation supérieur en fin de journée. De manière générale, la connectivité intra-réseau reste stable entre le début et la fin de la journée, mais semble diminuer au sein du réseau attentionnel, ce qui semble aller dans le sens de la diminution des performances attentionnelles au cours de la journée (Valdez, Ramirez & Garcia, 2019). L'augmentation de la connectivité intra-réseau en fin de journée au sein du CEN pourrait être interprétée comme reflétant la suractivation de ce réseau pour maintenir les performances cognitives de haut niveau à l'approche de la bascule veille/sommeil. De manière générale, le niveau de ségrégation fonctionnelle semble prévaloir sur l'intégration fonctionnelle au repos. Que ce soit le matin ou le soir, la connectivité intra-réseau est plus élevée que la connectivité inter-réseaux. Ce niveau élevé de ségrégation fonctionnelle indique que, malgré l'augmentation de l'intégration fonctionnelle en fin de journée, les réseaux conservent des dynamiques internes relativement robustes et distinctes, contribuant ainsi à un équilibre entre spécialisation et communication inter-réseaux.

Toutefois, ces résultats concernent uniquement la connectivité fonctionnelle des jeunes adultes. De plus, la méthodologie de cette étude ne tient pas compte des dynamiques de la connectivité cérébrale, telles que définies en 2.2.2. En effet, une analyse de réseau multicouche aurait permis de mesurer les coefficients de ségrégation et d'intégration dynamiques de l'activité cérébrale et ainsi rendre compte des fluctuations journalières de la connectivité intra et inter réseaux. Pour caractériser pleinement les dynamiques journalières, il aurait également été préférable d'intégrer des mesures de connectivité intermédiaires entre le début et la fin de la journée. Enfin, cette étude ne comporte pas de mesures cognitives, ce qui ne permet pas d'associer les patterns de connectivité fonctionnelle aux performances cognitives des jeunes adultes.

### **3. Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons détaillé les différents niveaux d'organisation temporelle de l'activité des réseaux cérébraux au repos. Nous avons vu que, dans la majorité des études, les patterns de connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux associés aux changements cognitifs liés à l'âge sont envisagés de manière stationnaire. En effet, les mesures utilisées (l'intégration et la ségrégation fonctionnelle) sont la plupart du temps moyennées à l'échelle de l'enregistrement. Dans une seconde partie, nous avons présenté des études montrant que l'activité cérébrale fluctue au cours de l'enregistrement et que ces fluctuations seraient un meilleur indicateur des performances cognitives des individus âgés, que ne se serait l'activité cérébrale moyenne. Nous avons ainsi abordé les différentes façons de mesurer ces fluctuations, à savoir les mesures globales des fluctuations de l'activité cérébrale et les mesures d'intégration et de ségrégation dynamiques des réseaux au repos en analyses multicouches. Les études ont notamment montré qu'un niveau élevé de fluctuations globales de l'activité cérébrale au cours de l'enregistrement est associé à de meilleures performances des individus âgés. Concernant les mesures dynamiques de connectivité fonctionnelle, peu d'études ont été menées dans le domaine du vieillissement cognitif. Cependant, des premiers résultats semblent indiquer une

augmentation de l'intégration dynamique et une réduction de la ségrégation dynamique des réseaux cérébraux au repos, ce qui compléterait le modèle de l'hypothèse de la dédifférenciation fonctionnelle liée à l'âge. De plus, le taux d'intégration dynamique des régions cérébrales est positivement corrélé aux performances cognitives des adultes âgés. Enfin, dans une dernière partie, nous avons étendu l'étude des dynamiques de l'activité des réseaux cérébraux à l'échelle journalière. En effet, les études ne mentionnent pas systématiquement le moment de la journée auquel est réalisé l'enregistrement de l'activité cérébrale, alors que celle-ci fluctue au cours de la journée. Cependant, un nombre trop faible d'études a été réalisé dans le champ du vieillissement cognitif, utilisant des méthodologies et des mesures différentes, ce qui induit des résultats divergents et peu consistants, ne pouvant pas être généralisés.

## Chapitre 4 : Problématique de recherche

Dans les chapitres précédents, nous avons montré que les dynamiques temporelles de l'activité cérébrale, aux échelles de temps courtes ou plus longues, constituent des indicateurs importants de l'hétérogénéité des trajectoires cognitives au cours du vieillissement normal.

Nous avons d'abord exposé les modèles théoriques cognitifs, expliquant l'hétérogénéité intra- et inter-individuelle. Certains processus cognitifs tels que les fonctions exécutives déclinent, tandis que d'autres, comme la mémoire sémantique, restent stables ou s'améliorent (hétérogénéité intra-individuelle). Par ailleurs, l'hétérogénéité inter-individuelle des trajectoires cognitives augmente avec l'avancée en âge, allant du maintien relatif des performances cognitives jusqu'au déclin plus au moins marqué de celles-ci. Ces changements cognitifs liés au vieillissement ont été mis en lien avec des changements cérébraux structurels et fonctionnels, dans des modèles multimodaux intégrant des mesures cognitives et de neuroimagerie IRM. Certes, ces modèles neurocognitifs ont montré que le vieillissement normal s'accompagne d'une perte d'efficacité des réseaux cérébraux induite par la différenciation neuronale et la baisse de l'intégrité structurelle, associée au déclin cognitif. Ils ont également introduit la notion de compensation, en montrant, dans le modèle STAC notamment, que le maintien d'un bon fonctionnement cognitif au cours du vieillissement normal est permis par la réorganisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux. L'enjeu du second chapitre a été de préciser les dynamiques temporelles de cette réorganisation fonctionnelle associée au vieillissement cognitif normal, dans la lignée de travaux récents en EEG. Ceux-ci suggèrent que le déroulement temporel de l'activité cérébrale est un marqueur important des changements liés à l'âge qui précèdent les changements observés en IRM (voir pour revue Courtney & Hinault, 2021). Nous avons vu que les résultats obtenus par l'étude de la synchronisation de phase des rythmes

cérébraux, associés aux performances cognitives des adultes âgés, convergent vers ceux des modèles neurocognitifs et les complètent à un stade plus précoce et à une échelle temporelle plus fine.

Toutefois, en plus d'utiliser les méthodes d'analyse du signal EEG, certains choix méthodologiques permettent d'affiner davantage la mesure des dynamiques temporelles de la réorganisation fonctionnelle associée au vieillissement cognitif. Dans ce travail de thèse, nous mettons en œuvre trois points principaux :

*(1) Etudier la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos au lieu de restreindre la mesure de l'activité locale de régions pendant la réalisation de la tâche.* En effet, la connectivité fonctionnelle des réseaux au repos refléterait davantage l'organisation intrinsèque du cerveau et permettrait de tenir compte des dynamiques temporelles des communications entre régions, non restreintes par la tâche (Ferreira & Busatto, 2013). Globalement, les études montrent que le maintien des performances cognitives avec l'avancée en âge est associé à une réorganisation de l'activité cérébrale au repos, qui se traduit par une augmentation de la connectivité inter-réseaux (intégration fonctionnelle), et par une réduction de la connectivité intra-réseau (ségrégation fonctionnelle) (pour revue, voir Deery et al., 2022, Jockwitz & Casper, 2021, Sala-Llonch et al., 2015). Ces résultats ont été interprétés comme le reflet de la dédifférenciation fonctionnelle liée à l'âge, suggérant l'engagement d'un réseau plus distribué et des patterns de connectivité fonctionnelle moins spécialisés (Malagurski et al., 2020).

*(2) Etudier les fluctuations de l'activité des réseaux cérébraux au repos au lieu de l'activité cérébrale moyenne.* L'activité générée par la réorganisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux au repos n'est pas statique au cours de l'enregistrement, elle fluctue, et ses fluctuations seraient un meilleur indicateur des performances cognitives que l'activité moyenne (Garrett et al., 2011). Les études menées en EEG et en IRM ont montré, chez les

adultes âgés, une réduction du taux de fluctuations global de l'activité cérébrale au cours de l'enregistrement, associée à des performances cognitives inférieures à celles de jeunes adultes. A l'inverse, à performances égales, les adultes âgés présentent un taux de fluctuations globales élevé. Nous avons vu également que des études ont permis de spécifier les dynamiques d'intégration et de ségrégation fonctionnelle sous-jacentes à ces fluctuations globales observées au cours de l'enregistrement en utilisant des données IRM et des analyses en réseaux-multicouche (Bassett et al., 2013 ; Mucha et al., 2015). Dans le vieillissement normal, les résultats semblent indiquer que les adultes âgés présentent une augmentation de l'intégration dynamique et une réduction de la ségrégation dynamique des réseaux cérébraux au repos au cours de la mesure de l'activité. Ce résultat a été interprété comme reflétant les dynamiques temporelles de la dédifférenciation liée à l'âge (He et al., 2020).

(3) *Etudier les fluctuations de l'activité des réseaux cérébraux au repos au cours de la journée*, en utilisant les mêmes mesures qu'au cours de l'enregistrement : les mesures de fluctuations globales et les mesures dynamiques de connectivité fonctionnelle. En effet, nous avons vu qu'une limite, commune à l'ensemble des études précédentes, repose sur le fait que le moment de la journée auquel est enregistrée l'activité n'est pas pris en compte, alors que l'activité cérébrale fluctue également à l'échelle de la journée (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021). Dans les études en EEG qui s'intéressent aux fluctuations globales journalières de l'activité des réseaux au repos, les mesures utilisées divergent de celles utilisées dans les études menées à l'échelle de l'enregistrement, ce qui ne permet pas de comparaison entre ces deux échelles temporelles. Les études en IRM ont, pour leur part, étudié les fluctuations globales journalières du signal BOLD, mais uniquement pour une population de jeunes adultes. Concernant les études utilisant des mesures issues de la théorie des graphes, elles ont également été menées uniquement en IRM et auprès de jeunes adultes. De plus, dans

celles-ci, les mesures de ségrégation et d'intégration fonctionnelles ont été comparées uniquement entre deux enregistrements effectués le matin et en fin de journée, et non par le calcul de leurs coefficients dynamiques issus de la modélisation en réseaux multicouches. A notre connaissance, aucune étude en EEG de repos n'a mesuré les fluctuations journalières globales et dynamiques de l'activité des réseaux au repos, pour les associer aux trajectoires cognitives des adultes âgés.

Nos travaux de recherche s'articulent autour de ces trois points. L'objectif général de cette thèse est d'étudier les fluctuations journalières globales et dynamiques de l'activité des réseaux cérébraux au repos en EEG des adultes âgés, et préciser leur rôle dans les trajectoires cognitives au cours du vieillissement.

La première étude porte sur les fluctuations globales journalières de l'activité des réseaux cérébraux au repos, mesurées au cours d'enregistrements EEG effectués à différents temps de la journée. L'analyse fréquentielle du signal EEG permet de mesurer, avec une haute précision temporelle, la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux, via le calcul de la synchronisation de phase de rythmes cérébraux émis par différentes régions. L'objectif de cette première étude est donc d'évaluer le lien entre le niveau de fluctuations journalières global de la synchronisation de phase des rythmes cérébraux des réseaux au repos et les performances cognitives des adultes âgés. A notre connaissance, cette étude est la première à mesurer le niveau de fluctuations global des rythmes cérébraux à l'échelle de la journée par le calcul de la déviation standard, mesure communément utilisée pour mesurer le niveau de fluctuations global de l'activité à l'échelle de l'enregistrement (voir Chapitre 3, 2.2.1). Notre idée est que l'utilisation de mesures de fluctuations globales similaires, à différentes échelles temporelles, nous permet de comparer nos résultats obtenus à l'échelle de la journée à ceux obtenus par les études menées à l'échelle de l'enregistrement. Cela répond notamment à l'objectif de préciser l'intérêt de prendre en compte le moment de la journée dans les études en neuroimagerie.

La seconde étude porte sur le même set de données EEG mais utilise cette fois l'analyse en réseaux multicouches pour préciser les dynamiques de ségrégation et d'intégration des réseaux cérébraux au repos au cours de la journée, sous-jacentes aux fluctuations globales journalières mesurées dans la première étude. A notre connaissance, cette étude est la première à mesurer les dynamiques journalières de ségrégation et d'intégration fonctionnelles à partir de données EEG d'adultes âgés, et à les associer à des données cognitives. De la même manière que pour la première étude, ces mesures des dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos (via la synchronisation de phase des rythmes cérébraux) ont été associées aux performances des adultes âgés évaluées au moment de l'expérimentation. Ces mesures ont également pu être associées à leurs trajectoires cognitives après un suivi longitudinal de sept ans. En effet ces deux études ont été réalisées à partir de la base de données COFITAGE (*COgnitive FITness in AGEing*), incluant une évaluation multimodale (IRM, EEG, bilan neuropsychologique, etc.) d'adultes âgés, réalisée entre 2016 et 2017. Le suivi cognitif longitudinal a été initié et réalisé en 2023 et 2024, dans le cadre de cette deuxième étude, afin de déterminer les patterns des dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle, prédictifs des trajectoires cognitives individuelles dans le vieillissement normal.

## CHAPITRE 5 : ETUDES EXPERIMENTALES

### Etude 1 : Fluctuations globales journalières des rythmes cérébraux en EEG de repos associées au vieillissement cognitif normal

**Daily dynamics of resting-state EEG theta and gamma fluctuations are associated with cognitive performance in healthy aging**

Bennis, K., Eustache, F., Collette, F., Vandewalle, G., & Hinault, T. (2024). Daily dynamics of resting-state EEG theta and gamma fluctuations are associated with cognitive performance in healthy aging. *The journals of gerontology : Series B, Psychological sciences*, gbae152.

#### Objectifs

Le vieillissement s'accompagne de changements cérébraux structurels et fonctionnels qui affectent de manière très hétérogène les trajectoires cognitives des personnes âgées. De récentes études en imagerie fonctionnelle ont montré qu'une augmentation des fluctuations de l'activité cérébrale au repos au cours du vieillissement était associée à cette hétérogénéité. Longtemps considérées comme du bruit de fond à éliminer, les fluctuations spontanées de l'activité cérébrale sont à présent reconnues comme un indicateur important de l'efficacité des réseaux cérébraux associés au fonctionnement cognitif (Uddin et al., 2020). Avec l'avancée en âge, les études rapportent une diminution des fluctuations globales de l'activité cérébrale associée à un déclin cognitif (Garrett et al., 2011 ; Kumral et al., 2020). La majorité des études ont été menées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), dont la résolution temporelle est faible. Les nouvelles analyses fréquentielles du signal électroencéphalographique (EEG) permettent de tenir compte du déroulement temporel précis de l'activité cérébrale et de ses

fluctuations, via la mesure des rythmes cérébraux synchronisés entre régions distantes, et de détecter des signes précoces du déclin cognitif (Courtney & Hinault, 2021). En plus de fluctuer à l'échelle de l'enregistrement, l'activité cérébrale fluctue également à l'échelle de la journée (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021), mais l'évolution des fluctuations de l'activité cérébrale au cours de la journée, ainsi que leurs associations avec la cognition des adultes âgés, restent méconnues. L'objectif de notre étude est de comprendre l'hétérogénéité des performances cognitives associées au vieillissement sous l'angle des fluctuations journalières globales de l'activité des réseaux cérébraux au repos, via l'utilisation de l'EEG.

## Matériels et Méthodes

Nous avons analysé les données de la base de données COFITAGE (*COgnitive FITness in AGEing*; Van Egroo et al., 2019, 2021; Narbutas et al., 2021; Chylinski et al., 2021, 2022; Rizzolo et al., 2021), qui contient notamment des données d'EEG (cinq sessions de 2 minutes d'EEG de repos enregistrées au cours d'une même journée à 10h, 16h, 20h, 22h et 1h) et des données cognitives issues de la passation d'un examen neuropsychologique étendu évaluant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives, de 101 participants sains âgés de 50 à 69ans. Pour chaque session d'enregistrement, nous avons calculé les variations de synchronisation cérébrale de régions distantes (Phase Lag Index) dans les cinq bandes de fréquence delta, thêta, alpha, bêta et gamma. Pour chaque bande de fréquence, nous avons calculé le taux de fluctuation (mesuré par la déviation standard) de la synchronisation de phase (mesurée par le Phase Lag Index ou PLI) entre différents couplages de régions d'intérêt, définies sur la base de l'atlas Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006). Les analyses de permutation ont permis d'identifier les couplages pour lesquels le taux de fluctuations de la synchronisation fonctionnelle différait significativement entre le premier et le dernier enregistrement du protocole. Pour les couplages identifiés, nous avons ensuite calculé le taux de fluctuation global de la synchronisation de phase au cours des cinq sessions, obtenant ainsi un taux de fluctuation

journalier global. Conformément à la classification récente proposée par Uddin (2019, 2023), les taux de fluctuation journaliers globaux des PLI des couplages ont été moyennés au sein des mêmes intra ou inter-réseaux, selon l'appartenance de leurs régions aux six principaux réseaux au repos : le réseau du contrôle exécutif (CEN), le réseau du mode par défaut (DMN), le réseau de la saillance (SN), le réseau dorsal attentionnel (DAN), le réseau somatomoteur (SMN) et le réseau visuel (VS). Nous avons ainsi obtenu un taux de fluctuation journalier global de la synchronisation fonctionnelle pour chaque inter et intra-réseau identifié, que nous avons corrélé aux scores cognitifs obtenus par les participants.

Nous disposions également des données d'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP), à savoir les taux individuels de présence de protéines tau (seulement pour 64 participants) et  $\beta$ -amyloïde mesurés dans des régions fronto-temporales médiales, sites de dépôts précoces de ces marqueurs pathologiques. Il est à noter que les participants adultes âgés sains présentent, pour ces marqueurs, des taux inférieurs au seuils pathologiques. Cependant, l'EEG permet de détecter les changements fins de l'activité cérébrale avant la mise en place de processus pathologiques (Courtney & Hinault, 2021). Nous avons corrélé ces mesures des marqueurs tau et  $\beta$ -amyloïde aux mesures de fluctuations globales journalières du PLI, pour caractériser leur association précoce.

L'ensemble de nos analyses ont été ajustées en fonction de l'épaisseur corticale des individus, pour s'assurer que les résultats obtenus ne reflètent pas des différences d'intégrité structurelle.

## Synthèse des résultats

- 1) Fluctuations de l'activité des réseaux au repos au cours de la journée : augmentation dans la bande de fréquence thêta, diminution dans la bande de fréquence gamma.

Au cours de la journée, le taux de fluctuations de l'activité des réseaux au repos augmente dans la bande de fréquence thêta et diminue dans la bande de fréquence gamma. Ce pattern de fluctuations journalières thêta et gamma a été précédemment observé chez des jeunes adultes (Munn et al., 2017). Cela refléterait un ralentissement des fluctuations de l'activité cérébrale au cours de la journée, en accord avec les études menées sur les fluctuations journalières du signal BOLD (Orban et al., 2020) qui peuvent être interprétées comme une diminution progressive de la connectivité fonctionnelle au repos.

- 2) Associations distinctes pour les bandes de fréquence thêta et gamma, entre les fluctuations globales de l'activité des réseaux au repos à l'échelle de la journée, les performances cognitives et les marqueurs tau et  $\beta$ -amyloïde

A l'échelle globale de la journée, les participants dont le niveau de fluctuations globales journalières dans la bande de fréquence thêta est le plus élevé présentent de moins bonnes performances en mémoire épisodique visuelle (évaluée par le test *Mnemonic Similarity Test* ; MST) et un taux plus élevé de protéines tau (mesurées dans les régions de dépôts aux stades précoces définis par Braak et Braak, 1991). En revanche, les participants dont le niveau de fluctuations globales journalières dans la bande de fréquence gamma est le plus élevé présentent un meilleur fonctionnement exécutif (mesuré par le score composite exécutif global) et à un taux de protéines  $\beta$ -amyloïde plus faible (mesurées dans les régions de dépôt aux stades précoces définis par Braak). Cela suggère que les fluctuations rythmiques thêta et gamma ont des rôles spécifiques et opposés dans le fonctionnement cognitif et dans la progression des marqueurs pathologiques. Nos analyses ont été ajustées en fonction de l'épaisseur corticale des individus ; nos résultats suggèrent donc que les fluctuations globales journalières des rythmes

thêta et gamma pourraient être un marqueur électrophysiologique précoce du vieillissement cognitif et du dépôt des protéines  $\beta$ -amyloïde et de tau, qui précèdent les changements structurels liés à l'âge.

### 3) Fluctuations journalières globales de la connectivité entre les réseaux SN et CEN

De plus, les fluctuations globales journalières dans les bandes thêta et gamma, qui semblent jouer un rôle dans la cognition, ont été mesurées exclusivement dans l'inter-réseau SN-CEN. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse de la dédifférenciation fonctionnelle, qui suggère que la connectivité fonctionnelle inter-réseau est plus forte qu'en intra-réseau avec l'avancée en âge, et reflèterait une baisse de spécialisation des réseaux fonctionnels (Malagurski et al., 2020). La connectivité fonctionnelle entre les réseaux SN et CEN est étudiée dans le cadre d'un modèle tripartite, incluant également le DMN. Ces réseaux comprennent des régions cérébrales cruciales pour l'efficacité du fonctionnement cognitif, et le SN régulerait l'activité du DMN et du CEN (Menon et al., 2011 ; 2023). Au cours du vieillissement, la connectivité entre ces trois réseaux augmente (Ng et al., 2016) et l'altération de la connectivité entre le SN et les deux autres réseaux est associée au déclin cognitif lié à l'âge (Chand et al., 2017 ; La Corte et al., 2016). Ainsi, nos résultats complètent nos connaissances sur le rôle majeur de la connectivité entre ces trois réseaux en précisant que les fluctuations globales journalières entre le SN et le CEN semblent jouer un rôle clé dans l'hétérogénéité des changements cognitifs associés au vieillissement normal.

## **Conclusion**

L'étude des fluctuations globales journalières en EEG au repos contribue à mieux comprendre les changements de connectivité fonctionnelle associés au vieillissement cognitif normal. Nos résultats s'inscrivent dans un champ de recherche nouveau et novateur, qui vise à caractériser les marqueurs cérébraux du vieillissement cognitif, et en ligne de mire de définir des empreintes

neuronales associées à des traits cognitifs individuels (Castanheira et al., 2021). L'EEG et ses nouvelles techniques d'analyse fréquentielle du signal permettraient de préciser les dynamiques de ces marqueurs cérébraux, à différentes échelles temporelles. Nos résultats mettent également en avant l'importance de prendre en compte le moment de la journée lors des examens de neuroimagerie dans les études, mais également dans la pratique clinique.

## **Valorisation**

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale lors de la journée d'hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF) qui s'est déroulée le 2 décembre 2022 à Paris.

Cette étude a fait l'objet de trois communications affichées (voir Annexes 2, 3 et 4), lors des Journées d'Etude du Vieillissement (JEV), les 20 et 30 juin 2023 à Tours, lors du congrès *international Organization of Human Brain Mapping (OHBM)*, du 22 au 26 juillet 2023 à Montréal, ainsi que lors du congrès international de la Société de Neurophysiologie et de Neurosciences Cognitives (SPNC), les 16 et 17 octobre 2023 à Caen.

Cette étude a été publiée dans la revue internationale *The Journals of Gerontology : Series B* en 2024.

# Daily Dynamics of Resting-State Electroencephalographic Theta and Gamma Fluctuations Are Associated With Cognitive Performance in Healthy Aging

Kenza **Bennis**, MS,<sup>1</sup> Francis **Eustache**, PhD,<sup>1</sup> Fabienne **Collette**, PhD,<sup>2</sup> Gilles **Vandewalle**, PhD,<sup>2</sup>  and Thomas **Hinault**, PhD<sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup>Inserm, U1077, EPHE, UNICAEN, Normandie Université, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cyceon, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Caen, France.

<sup>2</sup>GIGA-CRC-In Vivo Imaging, Université de Liège and Belgian National Fund for Scientific Research, Liège, Belgium.

\*Address correspondence to: Thomas Hinault, PhD. E-mail: [thomas.hinault@inserm.fr](mailto:thomas.hinault@inserm.fr)

**Decision Editor:** Gali **Weissberger**, PhD (Psychological Sciences Section)

## Abstract

**Objectives:** Healthy age-related cognitive changes are highly heterogeneous across individuals. This variability is increasingly explained through the lens of spontaneous fluctuations of brain activity, now considered a powerful index of age-related changes. However, brain activity is a biological process modulated by circadian rhythms, and how these fluctuations evolve throughout the day is under investigation.

**Methods:** We analyzed data from 101 healthy late middle-aged participants from the Cognitive Fitness in Aging study (68 women and 33 men; aged 50–69 years). Participants completed 5 electroencephalographic (EEG) recordings of spontaneous resting-state activity on the same day. We used weighted phase-lag index (wPLI) analyses as an index of the functional synchrony between brain regions couplings, and we computed daily global PLI fluctuation rates of the 5 recordings to assess the association with cognitive performance and  $\beta$ -amyloid and tau/neuroinflammation pathological markers.

**Results:** We found that theta and gamma daily fluctuations in the salience-control executive internetwork (SN-CEN) are associated with distinct mechanisms underlying cognitive heterogeneity in aging. Higher levels of SN-CEN theta daily fluctuations appear to be deleterious for memory performance and were associated with higher tau/neuroinflammation rates. In contrast, higher levels of gamma daily fluctuations are positively associated with executive performance and were associated with lower rate of  $\beta$ -amyloid deposition.

**Discussion:** Thus, accounting for daily EEG fluctuations of brain activity contributes to a better understanding of subtle brain changes underlying individuals' cognitive performance in healthy aging. Results also provide arguments for considering the time of day when assessing cognition for old adults in a clinical context.

**Keywords:** Brain oscillations, Cognition, Internetworks connectivity, Late middle-aged individuals, Ultradian rhythms

There is large interindividual variability in human cognitive performance, and performance also fluctuates across the lifespan at the individual level. Evidence exists suggesting that cognitive heterogeneity through human development follows a U-shaped trajectory, with young children showing the greatest heterogeneity, followed by least heterogeneity in young adulthood, and again larger heterogeneity when people grow old (Williams et al., 2005). During aging, some healthy individuals can show slight cognitive decline and are considered as potentially at risk of neurodegenerative pathologies, while others show similar cognitive performance to that of younger individuals. The brain bases of interindividual variability in cognitive aging remain, however, only partly elucidated.

Fluctuation of brain activity follows an inverted U-shaped curve, such that, compared with young adults, young children, and older adults show lower fluctuations in blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal detected in functional magnetic resonance imaging (fMRI; Garrett et al., 2011) and

electroencephalographic (EEG) signal (Sleimen-Malkoun et al., 2015). These spontaneous fluctuations of brain activity were first considered to consist of noise, but are now known to critically contribute to brain function for optimal brain responsiveness to changes in the environment (Uddin, 2020). Thus, recent imaging studies aim to better understand individual cognitive trajectories in aging through the lens of brain fluctuations (for review, see Waschke et al., 2021). Part of these works documented brain activity fluctuations in resting-state conditions, as it was assumed that brain activity at rest in so-called Resting-State Networks (Uddin et al., 2019) reflects the stable and intrinsic functional connectivity of the brain that is linked with cognitive abilities (Miraglia et al., 2017). Among the six Resting-State Networks (i.e., Central Executive Network [CEN], Salience Network [SN], Default Mode Network [DMN], Dorsal Attention Network [DAN], Visual System [VS], and Sensorimotor Network), reduced fluctuations of brain functional connectivity in older

Received: January 25 2024; Editorial Decision Date: June 7 2024.

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of The Gerontological Society of America. All rights reserved. For commercial re-use, please contact [reprints@oup.com](mailto:reprints@oup.com) for reprints and translation rights for reprints. All other permissions can be obtained through our RightsLink service via the Permissions link on the article page on our site—for further information please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

adults were especially measured within the DMN involved in the integration of information across the cortex, and the CEN that interact with the DMN during mind-wandering-state. These reductions of brain fluctuations at rest in older adults were associated with lower cognitive performance relative to young adults, while higher fluctuations of brain functional connectivity were interpreted as reflecting preserved brain communication efficiency and flexibility in aging (Kumral et al., 2020; but see Jauny et al. [2022] regarding delta band activity). These findings provide arguments for further investigating networks' fluctuations at rest to shed new lights on the cognitive heterogeneity in healthy aging.

Brain functional connectivity at rest in aging has increasingly been investigated through the lens of EEG, whose high temporal resolution enables capturing subtle changes in spontaneous neural dynamics over time, and therefore, detecting early signs of age-related cognitive decline (Courtney & Hinault, 2021). Time-frequency methods enable to decompose the EEG signal in five frequency bands, namely from the slowest to the fastest rhythm: delta (1–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta (13–30 Hz), and gamma (30, up to 100 Hz). Measures of brain dynamics, such as phase synchrony analyses are used to assess the synchronization of a given rhythm across 2 distant brain regions, which has been associated with neural communications, and can provide information about cognitive functioning in aging (see Babiloni et al., 2020 for a review). Relative to young adults, a global slowing of brain activity was observed with aging, reflected by an increase of theta and delta phase synchrony and a decrease of beta and gamma phase synchrony, which has been associated with lower cognitive performance (Lopez et al., 2014). Interestingly, older adults with cognitive performance similar to younger individuals exhibit an increase in brain synchrony between distant brain regions, interpreted as a compensatory mechanism (de Frutos-Lucas et al., 2020). Noteworthy, normal aging is associated with structural changes and/or the presence of tau and  $\beta$ -amyloid proteins. The abnormal accumulation of these proteins can lead to pathological cognitive decline (Courtney & Hinault, 2021). Impairments in phase synchrony between distant regions underlying specific cognitive processes, occur long before age-related structural alterations or  $\beta$ -amyloid and tau proteins abnormal deposition (Babiloni et al., 2020, 2021). Therefore, EEG signal is a direct marker of brain activity that allows better detection of acute age-related brain changes and their interpretation in regard to individuals' cognitive performance.

In addition, to vary with aging and across individuals, cognition is not stable across the day (Valdez, 2019). Cognitive performance depends on the interplay between prior sleep-wake history, which sets the need for sleep, and the circadian system which promotes wakefulness and cognition during the day and favors sleep at night (Gaggioni et al., 2019). This interplay also results in daily fluctuations in brain response characterized as cortical excitability, which was linked to cognitive changes in aging, with large fluctuations between the beginning and the end of the day associated with preserved cognitive abilities in healthy older adults (Gaggioni et al., 2019; Van Egroo et al., 2019). However, resting-state connectivity assessed by EEG time-frequency studies have mostly investigated phase synchrony of brain rhythms fluctuations through short single recordings of  $\approx 5$  min. Thus, how fluctuation in phase synchrony of brain rhythms evolves throughout the day at resting in healthy aging and how they are

associated with cognitive performance remain insufficiently characterized. We reasoned that the fluctuation of phase synchrony should be related to cognitive performance as well as tau and  $\beta$ -amyloids burdens and could provide novel markers of age-related cognitive decline. 2.65

We, therefore, investigated the variability of brain activity synchrony within resting-state networks across the day in healthy late middle-aged participants aged 50–69 years old. Our goals were threefold: (a) investigate brain activity synchrony fluctuations across the day at rest in healthy aging: we expected more synchrony fluctuations among networks at the beginning compared to the end of the day, thus reflecting the daily dynamics of brain rhythms fluctuations; (b) study the relationships between global daily networks' rhythms synchrony fluctuations and cognitive performance: we hypothesized that high level of fluctuations during the day would be associated with better cognitive performance, thus reflecting preserved brain efficiency to maintain cognitive abilities; (c) assess the association between global networks' rhythms synchrony fluctuations across the day and pathological markers: we expected that high amount of tau/neuroinflammation would be associated with lower global daily networks' synchrony fluctuations, as it would reflect a deleterious influence on brain functioning and communication. 2.70  
2.75  
2.80  
2.85

## Method 2.90

### Participants

We analyzed data from 101 healthy late middle-aged participants (68 women and 33 men; aged 50–69 years). Based on previous work investigating aging effects on oscillatory activity, a sample size of 101 participants would provide 90% power to detect an effect size of Cohen's  $f = 0.14$ , with an  $\alpha = 0.05$  (Hinault et al., 2021). No participants reported any recent history of neurological or psychiatric disease or were taking medication affecting the central nervous system. No participant was excluded based on MRI gray or white matter abnormality. Extended information about protocol, exclusion criteria, recruitment, consent, and financial reward can be found in previous publications (first in Chylinski et al., 2021, 2022; Narbutas et al., 2021; Rizzolo et al., 2021a; Van Egroo et al., 2019, 2021). A subsample of 64 participants who had data for tau/neuroinflammation-PET imaging was also considered for additional analyses. Demographic characteristics of the final samples are described in Table 1. The study was approved by the Ethics Committee of Medicine Faculty of Medicine of the University of Liège, Belgium. 2.95  
2.100  
AQ6105  
2.110

### Wake-Extension Protocol

Participants were enrolled in a multimodal longitudinal study designed to identify cerebral biomarkers of normal cognitive aging (the Cognitive Fitness in Aging—COFITAGE—study; Van Egroo et al., 2019). Five EEG recordings of spontaneous resting-state activity were performed on the same day, between 10:00 a.m. and 1 a.m. in the context of a wake-extension protocol. The day before, participants arrived at the laboratory 8 h before their habitual bedtime and were kept in dim light ( $<5$  lx) for 6.5 h preceding bedtime. Following this baseline night, the wake-extension protocol consisted of 20 h of continuous wakefulness under strictly controlled constant routine conditions (i.e., in-bed semi-recumbent position, dim light  $<5$  lx, temperature  $\approx 19^\circ\text{C}$ , regular isocaloric food intake, no time-of-day information, and sound-proofed rooms) 2.115  
2.120  
2.125

**Table 1.** Demographics, Cognitive Scores, Tau and BA Burden, Structural, and Functional Measures for the Entire Sample

Variable	N (%)	Mean (SD)	
Neuropsychological assessment			
Number of participants	101		
Female	68 (67.3%)		
Age		59.4 (5.3)	
Years of education		15.2 (3.0)	
Memory			
Composite score		0.014 (0.925)	
FCSRT (sum of all free recalls)		34.228 (5.159)	
MST (recognition memory score)		0.792 (0.153)	
Executive			
Composite score		-0.038 (0.908)	
2-min verbal literal fluency		24.660 (7.076)	
2-min verbal categorical fluency		33.820 (7.032)	
Digit-Span (inverse order)		6.614 (2.182)	
TMT (RT for part B)		68.673 (20.331)	
N-back (3-back variant)		0.673 (0.145)	
Stroop (number of errors for interfering items)		0.103 (0.060)	
Attention			
Composite score		0.039 (0.981)	
DSST (2-min score)		72.560 (12.629)	
TMT (RT for Part A)		31.703 (8.671)	
N-back (1-back variant)		0.976 (0.041)	
D2 (GZ-F score)		401.730 (72.233)	
CRT (reaction time to dissimilar items)		687.803 (137.516)	
A $\beta$ and tau/neuroinflammation—PET imaging			
Tau/neuroinflammation burden			
Number of participants	64		
Female	42 (65.6%)		
THK-PET in Braak I/II regions of interest		2.289 (0.247)	
$\beta$ -Amyloid burden			
Number of participants	101		
Female	68 (67.3%)		
$\beta$ -Amyloid early stage		0.855 (0.052)	
MRI			
Cortical gray matter volume (mm <sup>3</sup> )		458,647.230 (39,834.230)	
Phase synchrony			
Global std wPLI theta—SN-CEN		0.046 (0.021)	
Global std wPLI gamma—SN-CEN		0.029 (0.013)	

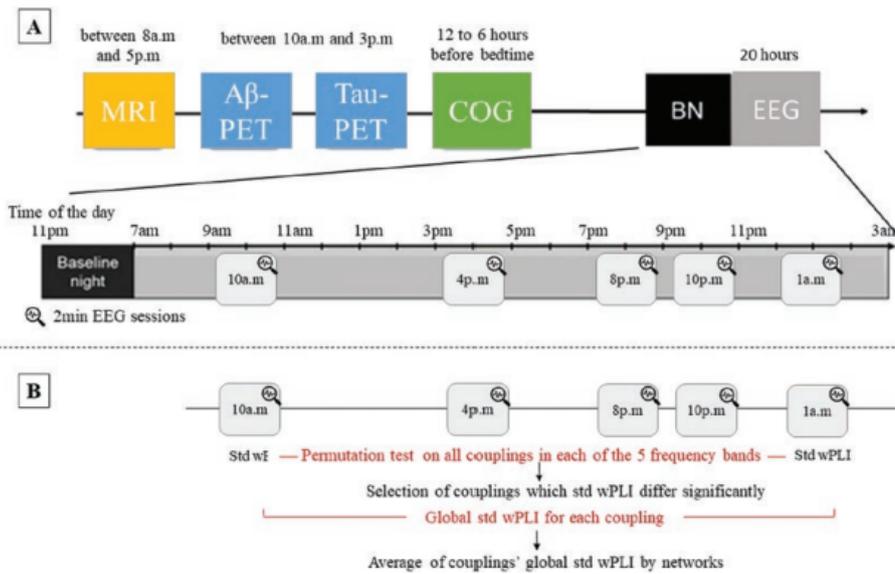
Notes: BA = xxx; CRT = choice reaction task; DSST = digit symbol substitution test; FCSRT = free and cued selective reminding test; GZ-F = global score-faults; MRI = magnetic resonance imaging; MST = mnemonic similarity task; PET = positron emission tomography; RT = xxx; SD = standard deviation; SN-CEN = salience-control executive internetwork; std wPLI = standard deviation of the weighted phase-lag index; THK-PET = xxx; TMT = trail making test.

to counteract the effect of external influences on endogenous circadian rhythms, assessed with salivary melatonin. Neuropsychological assessment,  $\beta$ -amyloid-PET, and Tau/neuroinflammation-PET imaging together with T1-weighted MRI were also acquired on separate visits. All procedures were previously reported (first in Chylinski et al., 2021, 2022; Narbutas et al., 2021; Rizzolo et al., 2021a; Van Egroo et al., 2019, 2021; Figure 1A).

### Neuropsychological Assessment

Neuropsychological assessment was administered in two 1.5-h sessions and consisted of a battery of cognitive tests

assessing three specific domains: memory, attention, and executive functions (Table 1; see also Supplementary Table 1 for the entire set of neuropsychological assessment). The raw scores were converted to z-scores and three domain-specific composite scores were computed as the standardized sum of z-scores of the domain-specific scores, where higher values indicate better performance. We focused our analyses on the four composite scores (Table 1), and we also included the recognition memory score of the Mnemonic Similarity task (MST), which consists of visually recognizing images of objects incidentally encoded. Previous published work on the COFITAGE database (Rizzolo et al., 2021a), in line with the



**Figure 1.** Experimental protocol, adapted from Van Egroo et al. (2019) (A); and schematic representation of statistical analyses on EEG signal (B). BN = baseline night; CEN = xxx; COG = cognitive assessment; DAN = xxx; DMN = xxx; EEG = electroencephalogram; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; ROI = xxx; SMN = xxx; SN = xxx; Std wPLI = standard deviation of the weighted phase-lag index; VS = xxx. We first computed the fluctuation rate (standard deviation across a resting-state session) of the wPLI calculated within each coupling (68 × 68 ROIs matrix, 4,624 couplings) in each frequency band. Through permutation test, we selected couplings for which the fluctuation rate of the wPLI differed significantly between the first and the fifth recordings. For each of those couplings, we calculated global wPLI fluctuation rates across the five sessions (standard deviation of the global mean wPLI of the five sessions). Couplings' global wPLI fluctuation rates were averaged within same intranetworks or internetworks, according to their ROIs' membership of the 6 resting-state networks (CEN, SN, DMN, DAN, VS, SMN).

literature (Pishdadian et al., 2020), showed that this score might be an early cognitive marker of memory decline among the group.

**Salivary Melatonin Assessment**

Salivary melatonin was measured by radioimmunoassay (Stockgrand Ltd, Guildford, UK). The detection limit of the assay for melatonin was 0.8 ± 0.2 pg/L using 500 µL volumes. To account for the fact that each participant's circadian phase is variable and that the course of the protocol might vary slightly between individuals, we considered the Dim-light melatonin onset time (DLMO). DLMO was computed for each participant using the hockey-stick method, with the ascending level set to 2.3 pg/mL (Hockey-Stick software v1.5). Saliva samples were collected every hour to specify individuals' endogenous circadian rhythmicity during time awake by computing the phase between individuals' wake-up time and individuals' DLMO time (DLMO = phase 0°; 15° = 1 h) because we were interested in fluctuations over the course of the day.

**PET Imaging**

β-Amyloid-PET and Tau/neuroinflammation-PET imaging were performed on an ECAT EXACT + HR scanner (Siemens, Erlangen, Germany). β-Amyloid-PET imaging was performed with radiotracers [<sup>18</sup>F]Flutemetamol except for 3 subjects for which [<sup>18</sup>F]Florbetapir was used. Tau/neuroinflammation-PET imaging was performed with [<sup>18</sup>F]THK5351 for all subjects. For both β-Amyloid and tau/neuroinflammation-PET imaging, a standardized uptake value ratio was calculated (Table 1). As β-Amyloid-PET imaging was acquired using different radioligands, their standardized uptake value ratios were converted into Centiloid units (in line with previous works of this cohort, see Van Egroo et al., 2019, and Narbutas

et al., 2021). Volumes of interest were determined using the automated anatomical labeling atlas. β-Amyloid burden was averaged over composite masks covering neocortical regions reported to undergo the earliest aggregation sites for β-Amyloid pathology (frontal medial cortex, fusiform gyrus, and temporal gyrus), while Tau/neuroinflammation burden was averaged over regions corresponding to Braak stages of early regional tau pathology (entorhinal cortex and hippocampus). The detailed PET imaging procedure was previously published by Narbutas et al. (2021).

**Anatomical Data**

Participants' T1-weighted MRI acquisition was performed on a 3-Tesla MR scanner (MAGNETOM Prisma, Siemens) to assess brain gray matter integrity (Table 1). The following parameters were used: repetition time = 18.7 ms; flip angle = 20 degrees; 3D multiecho fast low angle shot sequence (repetition time/flip angle) = 136,166; voxel size = 1 mm<sup>3</sup> isotropic; acquisition time = 19 min (see Van Egroo et al., 2019, for detailed parameters). The FreeSurfer (Fischl, 2012) software was used to generate cortical surfaces and automatically segment cortical structures from each participant's T1-weighted anatomical MRI, to account for individual brain anatomy during source reconstruction.

**Electroencephalographic Recording and Analyses**

**Data Acquisition**

For each participant, 2 min of resting-state EEG (sampling rate: 1,450 Hz, bandpass filter: 0.1–500 Hz) were recorded five times throughout the wake-extension protocol (at 10:00 a.m., 4:00 p.m., 8:00 p.m., 10:00 p.m., and 1:00 a.m.) with a 60-channel EEG system (Eximia, Nexstim, Helsinki, Finland) covering the whole scalp. Participants were instructed to relax and avoid blinking while staring at a black dot.

**Preprocessing**

Artifact and channel rejection (on continuous data), filtering (0.5–40 Hz bandpass, on unepoched data), rereferencing (i.e., using the algebraic average of the left TP9 and right TP10 mastoid electrodes), and source estimation were performed using Brainstorm (Tadel et al., 2011). Physiological artifacts (blinks, saccades) were identified and manually removed through independent component analyses using Infomax algorithm (EEGLAB, runica.m). Independent component analysis approach consists of removing artifacts from the recording without removing the affected data portions, by identifying spatial components that are independent in time and uncorrelated with each other (Tadel et al., 2011).

**Sources Reconstruction**

FreeSurfer (Fischl, 2012) segmentation of individuals T1-weighted anatomical MRI was used to improve the accuracy of the source reconstruction and to account for anatomical changes with age. The EEG forward model was obtained from a symmetric boundary element method (BEM model; OpenMEEG; Gramfort et al., 2010), fitted to the spatial positions of each electrode. A cortically constrained sLORETA procedure (Pascual-Marqui et al., 1994) was applied to estimate the cortical origin of scalp EEG signals. The estimated sources were then projected into a standard space (i.e., ICBM152 template) for comparisons between groups and individuals while accounting for differences in native anatomy.

**Analyses**

The individual alpha-peak frequency (IAF) observed at occipital sites was used to estimate the range of each frequency band. Based on previous works (Toppi et al., 2018), the following frequency bands were considered: Delta (IAF-8/IAF-6), Theta (IAF-6/IAF-2), Alpha (IAF-2/IAF + 2), Beta (IAF + 2/IAF + 14), and Gamma1 (IAF + 15/IAF + 30). Phase-lag index (weighted PLI analyses; Stam et al., 2007) was used to assess the phase synchrony between 68 regions of interest (ROI; 68 ROIs = 34 contralateral homologous ROIs) defined by using the Desikan–Kiliany atlas brain parcellation (Desikan et al., 2006). PLI analyses estimate the variability of phase differences between 2 regions over time. Similar phase difference across time is indicated by a PLI value close to 1 (i.e., high synchrony between regions), while large variability in the phase difference is indicated by a PLI value close to zero. PLI measure has been shown to be less sensitive to the influence of common sources and amplitude effects relative to phase-locking value, as it disregards zero phase lag that could reflect volume conduction artifacts (Stam et al., 2007).

**Statistical Tests**

Analyses were first conducted on the fluctuation rate (standard deviation across a resting-state session) of the wPLI calculated within each coupling (68 × 68 ROIs matrix, 4,624 couplings) in each frequency band. Data were analyzed through permutation *t*-tests with false discovery rate correction for multiple comparisons (FDR) performed in Brainstorm (Tadel et al., 2011), using a method originally implemented in Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). In each frequency band, we selected couplings for which the fluctuation rate of the wPLI differed significantly between the first and the fifth recordings, as it has been shown that the difference between these two sessions captures the fluctuations dynamic of brain activity across the

day (Van Egroo et al., 2019). For each of those couplings, we calculated global wPLI fluctuation rates across the five sessions (standard deviation of the global mean wPLI of the five sessions). Couplings' global wPLI fluctuation rates were averaged within the same intranetwork or internetworks, according to their ROIs' membership of the six Resting-State Networks (Uddin et al., 2019): CEN, SN, DMN, DAN, VS, and Sensorimotor Network (Figure 1B). To note, pairs of contralateral homologous ROIs were always affiliated to the same Resting-State Networks (see Supplementary Table 1 for detailed Desikan-Kiliany ROIs' attribution to the six Resting-State Networks).

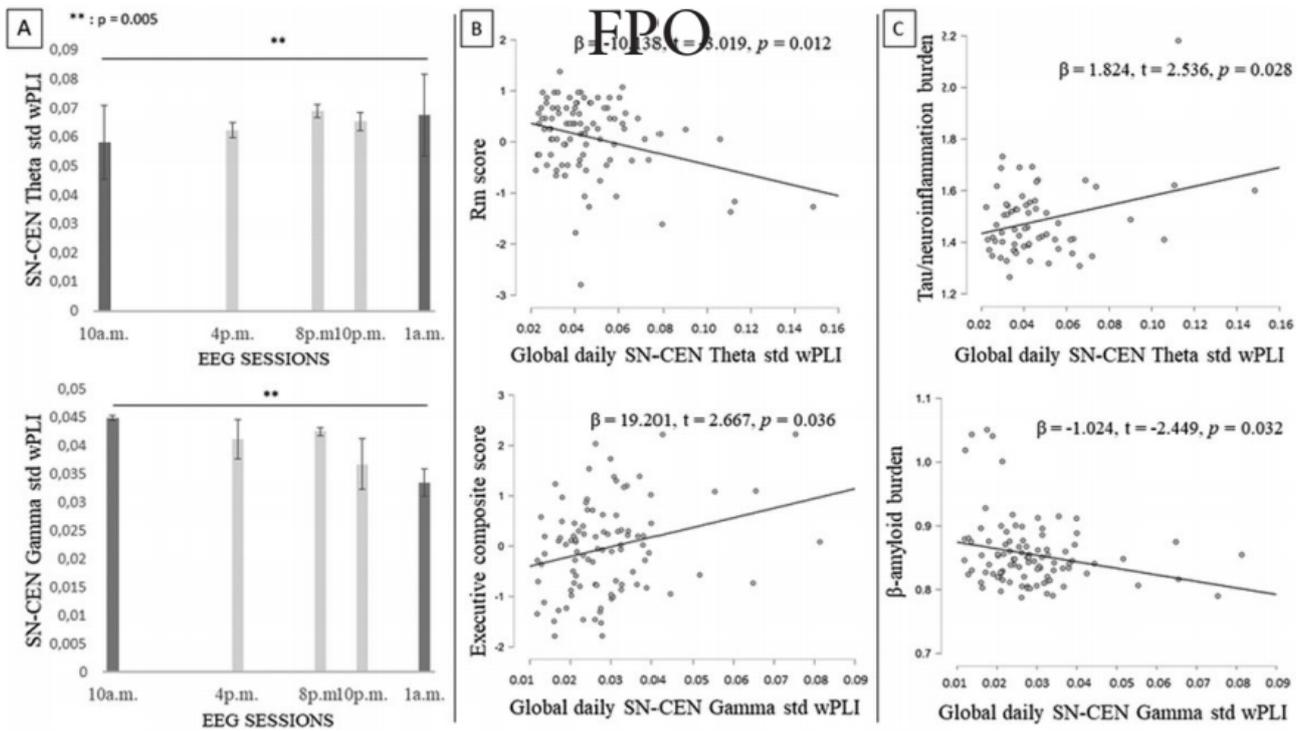
Regression analyses were conducted to assess the association between networks' global wPLI fluctuation rates, cognitive performance scores (the three domain-specific composite scores and the recognition memory score of the MST),  $\beta$ -amyloid rates, and tau/neuroinflammation rates (the latter only available for 64 participants), using JASP (<https://jasp-stats.org/>; version 0.18.1). Finally, posthoc subgroup analyses based on participants' age group, namely under 60 ( $m = 54.8$  years,  $std = 2.88$ ;  $N = 46$ ) versus over 60 years ( $m = 64.5$  years,  $STD = 2.65$ ;  $N = 43$ ) were performed to further investigate age-related effects and also control for medial split biases. Participants' age, sex and mean gray matter volume and individuals' wake-up/DLMO phase value were included as covariates in the analyses. Results were FDR corrected for multiple comparisons (see Supplementary Table 3 for detailed results concerning FDR correction).

**Results****Theta and Gamma Internetwork Connectivity Fluctuate Across the Day**

We first considered the changes in connectivity between the first and last sessions of the protocol (Figure 1B). Permutation *t*-test performed on couplings' wPLI fluctuation rates showed a significant difference between the first and the fifth recordings only in theta and gamma bands. For the same internetwork couplings of the SN-CEN, results showed an increase in wPLI fluctuation rates in theta band ( $t = -2.7999$ ,  $p = .005$ ; Figure 2A, top) and a significant decrease in wPLI fluctuation rates in the gamma band ( $t = 2.8671$ ,  $p = .005$ ; Figure 2A, bottom), between the first and the fifth recordings. Results also showed an increase of wPLI fluctuation rates between the first and the fifth recordings for internetwork couplings of the DMN-CEN ( $t = -2.5178$ ,  $p = .005$ ) in the theta band, and a significant decrease for wPLI fluctuation rates for internetwork couplings of the DMN-SN ( $t = 2.5653$ ,  $p = .005$ ), of the CEN-VS ( $t = 2.8974$ ,  $p = .005$ ), and of the CEN-DAN ( $t = 2.6007$ ,  $p = .005$ ) in the gamma band (see Supplementary Figure 1). Visual inspection of the fluctuation shows that theta fluctuations increase while they progressively decrease in the gamma band, especially in internetwork couplings. For both theta and gamma, we observed qualitatively a peak of fluctuation rates at the third recording (8 p.m.).

**Distinct Association of Theta and Gamma Salience-Control Executive Internetwork Daily Fluctuations and Cognitive Performance**

As an index of internetworks' global synchrony fluctuation rates in a day, we averaged the global wPLI fluctuation rates across the five sessions, computed for each of their respective couplings (Figure 1B). To test the hypothesis that daily neural



**Figure 2.** Distinct associations of theta and gamma SN-CEN internetwork daily fluctuations with cognitive performance. EEG = electroencephalogram; SN-CEN = salience-control executive internetwork; Std wPLI = standard deviation of the weighted phase-lag index. **(A)** Increased Theta and decreased gamma synchrony fluctuations in the SN-CEN internetwork between 10:00 a.m. and 1:00 a.m. **(B)** Negative association between global daily theta fluctuations rate and Rm score ( $\beta = -10.138, t = -3.019, p = .012$ ; top) and positive association between global daily gamma fluctuations rate and composite executive score ( $\beta = 19.201, t = 2.667, p = .036$ ; bottom); **(C)** Positive association between global daily theta fluctuations rate and tau/neuroinflammation burden ( $\beta = 1.824, t = 2.536, p = .028$ ; top) and negative association between global daily gamma fluctuations rate and  $\beta$ -amyloid burden ( $\beta = -1.024, t = -2.449, p = .032$ ; bottom).

fluctuations could help explain the heterogeneity of cognitive performance across older individuals, we then assessed the associations between global wPLI fluctuation rates of these identified internetworks and the cognitive performance measured by the three domain-specific composite scores and the recognition memory score (MST). Results were, therefore, focused on SN-CEN internetwork which was the only one associated with cognitive performance in both theta and gamma bands in the sections to follow. For all the results subsequently, no effect of age, sex, mean gray matter volume, and individuals' wake-up/DLMO phase value were found.

**Negative Association Between Theta Salience-Control Executive Internetwork Daily Fluctuations and Memory Performance**

Regression analyses showed that the global theta daily fluctuation rate across the five sessions in SN-CEN internetwork was negatively correlated with the recognition memory score of the MST ( $\beta = -10.138, t = -3.019$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p = 0.012$ ; Figure 2B, top). These results indicated that higher global fluctuation rates across the day in theta band, within the SN-CEN internetwork, might be related to lower memory performance.

**Positive Association Between Gamma Salience-Control Executive Internetwork Daily Fluctuations and Executive Performance**

Within the same SN-CEN internetwork as global theta daily fluctuations, global gamma daily fluctuation rates

were positively correlated with the executive composite score ( $\beta = 19.201, t = 2.667$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p = 0.036$ ; Figure 2B, bottom). Higher global daily fluctuation rate in gamma band within the SN-CEN internetwork appears to be related to higher executive performance.

**Distinct Association of Theta and Gamma Salience-Control Executive Internetwork Daily Fluctuations and Early Pathological Markers**

As results revealed associations with cognitive performance only for the SN-CEN internetworks' daily fluctuations both in theta and gamma band, further analyses were led exclusively on this internetwork's activity to characterize the implication of early pathological markers burden in the associations found. Thus, we performed regression analyses to investigate the association between global theta SN-CEN internetwork daily fluctuation rates and tau/neuroinflammation (for  $N = 64$ ) and  $\beta$ -amyloid burden rates.

**Positive association between theta salience-control executive internetwork daily fluctuations and tau/neuroinflammation burden**

Results showed that global theta SN-CEN daily fluctuation rate was positively correlated with tau/neuroinflammation burden rate ( $\beta = 1.824, t = 2.536$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p = 0.028$ ; Figure 2C, top). These results indicate that a higher tau/neuroinflammation burden rate is associated with a lower global theta SN-CEN internetwork daily fluctuation rate.

### Negative association between gamma salience-control executive internetwork daily fluctuations and early $\beta$ -amyloid burden

Regression analyses showed a negative regression between gamma SN-CEN internetwork daily fluctuation rate and amyloid- $\beta$  burden rate ( $\beta = -1.024$ ,  $t = -2.449$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p = 0.032$ ; Figure 2C, bottom). Once again, these results suggest that higher  $\beta$ -amyloid burden rates are associated with lower global gamma SN-CEN internetwork daily fluctuation rates.

Posthoc subgroup analyses, based on participants' age group (over 60 vs under 60 years) were performed to further investigate age-related effects and also control for medial split biases.

Results showed a negative association between global daily theta fluctuations rate and Rm score ( $\beta = -15.411$ ,  $t = -3.922$ ,  $p < .001$ ) and a positive association between global daily gamma fluctuations rate and composite executive score ( $\beta = 38.553$ ,  $t = 2.510$ ,  $p = .016$ ) only for over 60-year participants. We also observed a positive association between global daily theta fluctuations rate and tau/neuroinflammation burden ( $\beta = 2.149$ ,  $t = 2.145$ ,  $p = .040$ ) and a negative association between global daily gamma fluctuations rate and  $\beta$ -amyloid burden ( $\beta = -3.245$ ,  $t = -2.865$ ,  $p = .007$ ) only in over 60-year participants again (see Supplementary Figure 2).

## Discussion

Our main goal was to characterize the daily dynamics of brain activity fluctuations at rest in aging and their associations with cognitive performance and biological markers related to the neuropathology of Alzheimer's disease (AD). For this, we investigated EEG resting-state rhythm fluctuations recorded five times across the day in a wake-extension protocol, completed in late middle-aged healthy participants. Brain fluctuations were considered instead of the mean activity, as recent studies on BOLD-signal highlighted that brain signal fluctuations were predictive of cognitive performance in a way that mean signal cannot capture (Garrett et al., 2011). Moreover, previous M/EEG works showed an association between the increase of resting-state neural fluctuations with aging and cognitive performance (Courtney & Hinault, 2021; Hinault et al., 2021, 2023; Jauny et al., 2022; Kumral et al., 2020; Uddin, 2020).

### Increased Theta and Decreased Gamma Fluctuation Rates Across the Day

We first showed an increase in theta fluctuations and a decrease in gamma fluctuations over the day (i.e., between 10:00 a.m. and 1:00 a.m.) at rest. These results can be understood as the reflection of the interplay between sleep homeostasis, which builds up sleep pressure nonlinearly during the day, and the circadian system which promotes sleep onset in the evening. Previous works on healthy young adults showed that theta and gamma are shaped by such circadian timescale, which results in a linear increase of slow-theta rhythms synchrony and a decrease of fast rhythms with time awake (Munn et al., 2017). This pattern is stronger following sleep deprivation, which was interpreted as reflecting accumulated sleep pressure and drowsiness (Snipes et al., 2022). However, we showed no effect of individual circadian rhythmicity (measured using individuals' wake-up/DLMO phase value) on the associations found, which might suggest limited variations

of the protocol between individuals. The fluctuation peak qualitatively observed at 8:00 p.m. might reflect the maximal strength of the circadian signal opposing sleep need over the so-called wake-maintenance zone. Increased slow-theta fluctuations and decreased fast-gamma fluctuations induced by the circadian processes could reflect a global slowing of brain fluctuations, which might be interpreted as a global decrease of resting-state functional connectivity during the day. This interpretation is in line with previous studies on BOLD-signal diurnal variations (Orban et al., 2020). Taken together, these results seem to highlight that healthy older people exhibit a similar daily temporal organization of brain rhythm fluctuations involved in resting-state functional connectivity as young individuals.

### Daily Organization of Brain Rhythms Fluctuations Involve InterNetwork Couplings

The daily temporal organization of brain rhythm fluctuations was exclusively observed in the functional connectivity of internetwork couplings. Such a result is in line with previous works on healthy aging, which showed stronger internetwork functional connectivity and weaker within-network functional connectivity, also termed functional dedifferentiation, suggesting less specialized patterns of functional connections (Malagurski et al., 2020). Identified couplings were part of the salience-control executive (SN-CEN) and default mode-control executive (DMN-CEN) internetworks for the theta band. In the gamma band, couplings from the SN-CEN, default mode-salience (DMN-SN), control executive-visual system (CEN-VS), and control executive-dorsal attention (CEN-DAN) internetworks were observed. The SN, CEN, and DMN networks are all three involved in both theta and gamma fluctuations over the day, suggesting that theta and gamma diurnal functional connectivity fluctuations commonly involve interactions between SN, CEN, and DMN. These networks include crucial brain regions for whole-brain network connectivity and cognitive functioning efficiency. Several studies showed an increased functional connectivity between these networks in older adults (Ng et al., 2016).

Interactions between these three resting-state networks were reported in a triple network model aimed at understanding differences in functional connectivity patterns at rest between healthy and cognitively impaired young adults (Uddin, 2015), then replicated to investigate these differences among older individuals (Chand et al., 2017). This model proposes the SN to play a role in switching between the DMN associated with internally directed cognitive activities and the CEN involved in externally directed cognitive functions. This internetwork reorganization of the SN with other networks, including the DMN and the CEN has been proposed as the hallmark of aging (La Corte et al., 2016). It was proposed that the SN drives the DMN and the CEN during resting-state in healthy old participants showing normal cognitive functioning while the disruption of the control of SN over the DMN and the CEN was associated with cognitive impairment in patients with mild cognitive impairment (MCI; Chand et al., 2017). Our results showed that daily fluctuations over the SN-CEN internetwork only, in both theta and gamma band were correlated with cognitive performance, namely the recognition memory score (MST) for theta and the executive composite score for gamma daily fluctuations. Thus, our results might provide further details on how this 3-part interaction featuring the SN, the CEN, and the DMN, fluctuates across the

day in aging. Our results importantly reveal that daily fluctuations between SN and CEN networks seem to play a key role in the heterogeneity of cognitive changes associated with healthy aging.

### High Global Daily Theta Salience-Control Executive Internetwork Fluctuations Are Associated With Low Memory Performance

We observed that higher global theta daily fluctuations within the SN-CEN internetwork showed lower memory composite scores. This concerns the recognition memory score of the MST, which has been shown to be a sensitive measure to detect subtle general cognitive decline in aging (Rizzolo et al., 2021a). Theta rhythm is widely associated with memory (Fell and Axmacher, 2011). In aging, theta widespread resting-state synchrony has been linked to individuals' cognitive and memory decline (Spinelli et al., 2022). Theta synchrony is predictive of the conversion from healthy aging to MCI in a group with subjective cognitive decline, and of decline from MCI to AD (Babiloni et al., 2021, for a review). Thus, considering global daily fluctuations provide further information about theta mechanisms in cognitive aging, such as a higher amount of global theta fluctuations during the day seem to be deleterious for memory abilities.

### High Global Daily Gamma Salience-Control Executive Internetwork Fluctuations Are Associated With High Executive Performance

On the other hand, within the same SN-CEN internetwork, we observed that participants with higher global gamma daily fluctuations also showed higher executive composite scores. In a state of resting-state wakefulness, previous work showed that gamma rhythm reflects neural bottom-up processing and integration of perceptual information between and within different cortical and subcortical brain regions (Jensen et al., 2014). A positive correlation between high global gamma fluctuation rates over the day at rest and executive functioning suggests a more efficient regulation of information processing and maintenance of wakefulness in individuals with preserved gamma dynamics. Our results are also in line with the literature on resting-state synchrony in healthy aging, which showed higher synchrony of gamma activity in healthy controls relative to patients with MCI, interpreted in those studies as a compensatory mechanism (Pusil et al., 2019; Vecchio et al., 2016). These results are also in line with previous studies led on the same COFITAGE cohort, which has shown that less fluctuations of brain responsiveness across the day, measured as cortical excitability, were associated with lower cognitive performance (Gaggioni et al., 2019; Van Egroo et al., 2019). Thus, our results clarify the dynamics of gamma synchronization, especially within the SN-CEN internetwork that is associated with preserved executive performance in terms of fluctuations over the day.

### Distinct Theta and Gamma Association With Alzheimer's Disease Pathological Markers

Our results also provide new information about the association of EEG markers with early tau/neuroinflammation and  $\beta$ -amyloid burden. In fact, the field of clinical neuroscience of aging is increasingly focused on targeting the earliest signs of neuropathological markers (i.e.,  $\beta$ -amyloid and tau/neuroinflammation) in the absence of AD cognitive symptoms, to predict the progression of AD in very early stages (Spinelli et al.,

2022). Importantly, distinct associations of theta and gamma were observed with tau and with  $\beta$ -amyloid. Indeed, global theta daily fluctuations were positively correlated with tau/neuroinflammation burden in regions corresponding to Braak stages of early regional tau pathology, while global gamma daily fluctuations were negatively associated with  $\beta$ -amyloid burden in earliest aggregation sites for  $\beta$ -amyloid pathology. The positive association between global daily theta fluctuations and tau/neuroinflammation is consistent with previous works conducted by Gaubert et al. (2019) investigating EEG resting-state activity between groups of patients with positive or negative tau/neurodegeneration. Their results revealed that theta activity in fronto-central regions was higher in tau/neuroinflammation-positive patients. Consistent findings across studies also highlight that both  $\beta$ -amyloid and tau/neuroinflammation were associated with slowing brain rhythm activity in aging (Tanabe et al., 2020). Here, we replicated the association for theta daily fluctuations only with tau/neuroinflammation, which would indicate that tau is associated with different features of theta brain rhythms.

The link between the global daily fluctuations in gamma band and  $\beta$ -amyloid burden could be in line with results in AD's mice models studies that have reported an association between gamma band activity and  $\beta$ -amyloid, showing a decreased gamma synchrony within the parietal cortex occurring before  $\beta$ -amyloid deposition (Verret et al., 2012) and a reduced  $\beta$ -amyloid burden induced by multi-sensory gamma stimulation (Martorell et al., 2019). Studies in human aging have only found positive associations between local gamma power and  $\beta$ -amyloid burden in AD patients rather than gamma widespread synchrony (see Babiloni et al., 2021, for a review). Studies in human aging are increasingly carried out to clarify the association between gamma band and  $\beta$ -amyloid burden as gamma sensory stimulation is considered a potential therapeutic strategy in AD (see Ko and Yoon, 2022, for a review). We here provide arguments to consider gamma fluctuations as a marker of the progression of  $\beta$ -amyloid deposition.

Furthermore, theta and gamma fluctuations, respectively associated with tau/neuroinflammation and  $\beta$ -amyloid burdens, were mainly measured within the SN-CEN internetwork. This finding echoes recent studies showing that the presence of these pathological markers in their early deposition sites, might disrupt the functional connectivity between large-scale networks, in particular the interconnectivity of SN with other regions, in addition to the DMN, before the spread of the pathology that occurs later (Guzmán-Vélez et al., 2022).

Finally, assuming that a previous study led on the same cohort showed no association between tau/neuroinflammation and  $\beta$ -amyloid burdens and cognitive performance (Narbutas et al., 2021; Rizzolo et al., 2021a), our results suggest that theta and gamma daily fluctuations might constitute early markers of age-related changes, both for cognition and for the progression pathological burdens.

### Limits and Perspectives

These findings are constrained by methodological limitations. First, our results were obtained from healthy middle-aged to older participants, with a lower mean age than other cohorts of aging individuals, and whose global cognitive performance is in the upper average range. Therefore, the present results could differ in individuals aged 70 and above. Furthermore,

the study did not include a group of young adults, so we were not able to assess group differences relative to younger participants to determine the age-specificity of our results. Further studies will aim at investigating the individuals' cognitive trajectories by assessing the predictive value of daily theta and gamma EEG fluctuations on longer longitudinal protocols, and the evolution of these daily brain fluctuations with advancing age. Finally, 2 min of EEG resting-state recording might not be considered to be enough to optimally characterize the ongoing brain state, considering the loss of information due to signal preprocessing. However, recent studies showed that resting-state brain activity enables the differentiation of individuals from brain recordings as short as 30 s robustly in different recordings performed over time, ushering in the notion of neural fingerprint (da Silva Castanheira et al., 2021). Notwithstanding, our study is the first to investigate the daily dynamics of brain rhythm fluctuations using EEG time-frequency analysis methods in aging. Our results might indicate the involvement of the same functional internetwork, namely the SN-CEN internetwork, in two neural mechanisms (theta and gamma daily fluctuations) which appeared to be associated with distinct cognitive functions. Noteworthy, we assessed functional brain connectivity through the lens of the phase-lag index which is a bivariate connectivity measure that quantifies the activity between couplings of brain regions in a data-driven approach. In addition, the initial selection of the couplings that were used to compute the cumulated fluctuations detected in each of the five sessions was based on the difference in fluctuation rates between the first and last recordings. This choice was based on the fact that this method led to similar statistical outcomes than linear regression fit approach (Van Egroo et al., 2019). Forthcoming research using multivariate analyses might be necessary to replicate our findings taking into account the complexity of functional network interactions as well as the 5 recordings in chronological order for the initial section of couplings (Pusil et al., 2019).

## Conclusion

Brain activity fluctuations, long considered as noise, are now considered a key marker of age-related cognitive variability in several BOLD-signal MRI studies (Garrett et al., 2011) contrasting to the small number of EEG studies in this field. Moreover, no study accounted for the daily dynamics of brain fluctuations in aging, while it is acknowledged that cognition varies during the day. Here, we showed that a higher level of theta fluctuations at rest is associated with lower memory performance and higher tau/neuroinflammation burden rates, while a higher level of gamma fluctuations is associated with better executive functioning and lower  $\beta$ -amyloid burden, suggesting that these two rhythm fluctuations have specific and opposite roles in cognitive functioning and AD markers progression. Moreover, daily fluctuations in both theta and gamma bands were observed over SN-CEN internetwork, which is in line with the dedifferentiation of network functional connectivity assumed to be a hallmark pattern of aging (Malagurski et al., 2020). Noteworthy, as our analyses were all adjusted for individuals' cortical thickness, our results suggest theta and gamma daily activity might be an electrophysiological marker of cognitive aging and early  $\beta$ -amyloid and tau deposition, that is independent or precede age-related changes of structural network integrity. Thus, investigating

daily EEG fluctuations at rest contributes to better understand subtle brain changes underlying cognitive functioning in healthy aging, in the drive to precise neural fingerprints derived from wake resting-state EEG associated with cognition traits (da Silva Castanheira et al., 2021). Future research on age-related cognitive and brain changes might consider controlling and balancing for time of the day in their analyses, as we showed that brain network activity underlying cognitive functioning fluctuates across the day, which suggests also fluctuations of cognitive performance during the day, in line with the literature (Valdez, 2019). Using recent EEG frequency analysis techniques enables the identification of early markers of cognitive decline, even with a limited number of electrodes (Gaubert et al., 2020), thereby showing promising potential applications for clinical use.

## Supplementary Material

Supplementary data are available at *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* online.

## Funding

Funding for this project was provided by Fonds National de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS, FRSM 3.4516.11, EOS Project MEMODYN no. 30446199; Belgium), the Wallonia-Brussels Federation (Grant for Concerted Research Actions—SLEEPDEM), University of Liège, Fondation Simone et Pierre Clerdent, and European Regional Development Fund (ERDF, Radiomed Project).

## Conflict of Interest

None.

## Data Availability

This study was not preregistered. Data collection and sharing for this project were provided by the GIGA-CRC in vivo Imaging. Data access can be provided upon reasonable request.

## References

- Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., Bujan, A., Carrillo, M. C., Cichocki, A., de Frutos-Lucas, J., Del Percio, C., Dubois, B., Edelmayer, R., Egan, G., Epelbaum, S., Escudero, J., Evans, A., Farina, F., Fargo, K., & Guntekin, B. (2021). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia*, 17(9), 1528–1553. <https://doi.org/10.1002/alz.12311>
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J., Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeacheor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ... Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, 85, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Chand, G. B., Wu, J., Hajjar, I., & Qiu, D. (2017). Interactions of the salience network and its subsystems with the default-mode and the central-executive networks in normal aging and mild cognitive

- impairment. *Brain Connectivity*, 7(7), 401–412. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0509>
- Chylinski, D., Van Egroo, M., Narbutas, J., Muto, V., Bahri, M. A., Berthomier, C., Salmon, E., Bastin, C., Phillips, C., Collette, F., Maquet, P., Carrier, J., Lina, J.-M., & Vandewalle, G. (2022). Timely coupling of sleep spindles and slow waves linked to early amyloid- $\beta$  burden and predicts memory decline. *ELife*, 11, e78191. <https://doi.org/10.7554/eLife.78191>
- Chylinski, D. O., Van Egroo, M., Narbutas, J., Grignard, M., Koshmanova, E., Berthomier, C., Berthomier, P., Brandewinder, M., Salmon, E., Bahri, M. A., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Maquet, P., Muto, V., & Vandewalle, G. (2021). Heterogeneity in the links between sleep arousals, amyloid- $\beta$ , and cognition. *JCI Insight*, 6(24), e152858. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152858>
- Courtney, S. M., & Hinault, T. (2021). When the time is right: Temporal dynamics of brain activity in healthy aging and dementia. *Progress in Neurobiology*, 203, 102076. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102076>
- da Silva Castanheira, J., Orozco Perez, H. D., Mistic, B., & Baillet, S. (2021). Brief segments of neurophysiological activity enable individual differentiation. *Nature Communications*, 12(1), 5713. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25895-8>
- de Frutos-Lucas, J., López-Sanz, D., Cuesta, P., Bruña, R., de la Fuente, S., Serrano, N., López, M. E., Delgado-Losada, M. L., López-Higes, R., Marcos, A., & Maestú, F. (2020). Enhancement of posterior brain functional networks in bilingual older adults. *Bilingualism: Language and Cognition*, 23(2), 387–400. <https://doi.org/10.1017/S1366728919000178>
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 105–118. <https://doi.org/10.1038/nrn2979>
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Gaggioni, G., Ly, J. Q. M., Muto, V., Chellappa, S. L., Jaspar, M., Meyer, C., Delfosse, T., Vanvinckenroye, A., Dumont, R., Coppieters 't Wallant, D., Berthomier, C., Narbutas, J., Van Egroo, M., Luxen, A., Salmon, E., Collette, F., Phillips, C., Schmidt, C., & Vandewalle, G. (2019). Age-related decrease in cortical excitability circadian variations during sleep loss and its links with cognition. *Neurobiology of Aging*, 78, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.004>
- Garrett, D. D., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2011). The importance of being variable. *Journal of Neuroscience*, 31(12), 4496–4503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5641-10.2011>
- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M., Naccache, L., Diego Sitt, J., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G., Habert, M., Dubois, B., De Vico Fallani, F., Bakardjian, H., & Epelbaum, S.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 142(7), 2096–2112. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>
- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M., Naccache, L., Sitt, J. D., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G. P., Habert, M., Dubois, B., Fallani, F. D. V., Bakardjian, H., & Epelbaum, S.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the MEMENTO study group and the INSIGHT-preAD study group-preAD study group. (2020). EEG: A valuable tool to screen for neurodegeneration in preclinical Alzheimer's disease: Biomarkers (non-neuroimaging): EEG and other biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S5), e039696. <https://doi.org/10.1002/alz.039696>
- Guzmán-Vélez, E., Díez, I., Schoemaker, D., Pardiella-Delgado, E., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Lopera, F., Sepulcre, J., & Quiroz, Y. T. (2022). Amyloid- $\beta$  and tau pathologies relate to distinctive brain dysconnectomics in preclinical autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(15), e2113641119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113641119>
- Hinault, T., Baillet, S., & Courtney, S. M. (2023). Age-related changes of deep-brain neurophysiological activity. *Cerebral Cortex*, 33(7), 3960–3968. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac319>
- Hinault, T., Mijalkov, M., Pereira, J. B., Volpe, G., Bakke, A., & Courtney, S. M. (2021). Age-related differences in network structure and dynamic synchrony of cognitive control. *Neuroimage*, 236, 118070. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118070>
- Jauny, G., Eustache, F., & Hinault, T. (2022). Connectivity dynamics and cognitive variability during aging. *Neurobiology of Aging*, 118, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.07.001>
- Jensen, O., Gips, B., Bergmann, T. O., & Bonnefond, M. (2014). Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends in Neurosciences*, 37(7), 357–369. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.04.001>
- Ko, H., & Yoon, S. P. (2022). Optogenetic neuromodulation with gamma oscillation as a new strategy for Alzheimer disease: A narrative review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 39(4), 269–277. <https://doi.org/10.12701/jyms.2021.01683>
- Kumral, D., Şansal, E., Cesnaite, E., Mahjoory, K., Al, E., Gaebler, M., Nikulin, V. V., & Villringer, A. (2020). BOLD and EEG signal variability at rest differently relate to aging in the human brain. *Neuroimage*, 207, 116373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116373>
- La Corte, V., Sperduti, M., Malherbe, C., Vialatte, F., Lion, S., Gallarda, T., Oppenheim, C., & Piolino, P. (2016). Cognitive decline and reorganization of functional connectivity in healthy aging: The pivotal role of the salience network in the prediction of age and cognitive performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 204. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00204>
- Lopez, M. E., Aurteneixe, S., Pereda, E., Cuesta, P., Castellanos, N. P., Bruna, R., Niso, G., Maestu, F., & Bajo, R. (2014). Cognitive reserve is associated with the functional organization of the brain in healthy aging: A MEG study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00125>
- Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Méritat, S., & Jäncke, L. (2020). Functional dedifferentiation of associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *Neuroimage*, 214, 116680. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116680>
- Martorell, A. J., Paulson, A. L., Suk, H. J., Abdurrob, F., Drummond, G. T., Guan, W., Young, J. Z., Kim, D. N., Kritskiy, O., Barker, S. J., Mangena, V., Prince, S. M., Brown, E. N., Chung, K., Boyden, E. S., Singer, A. C., & Tsai, L. H. (2019). Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell*, 177(2), 256–271.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.014>
- Miraglia, F., Vecchio, F., & Rossini, P. M. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, 317, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.057>
- Munn, R. G. K., Hardcastle, K., Porter, B., & Bilkey, D. (2017). Circadian-scale periodic bursts in theta and gamma-band coherence between hippocampus, cingulate and insular cortices. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 3, 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.04.001>
- Narbutas, J., Chylinski, D., Van Egroo, M., Bahri, M. A., Koshmanova, E., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Luxen, A., Balteau, E., Phillips, C., Maquet, P., Salmon, E., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021). Positive effect of cognitive reserve on episodic memory, executive and attentional functions taking into account amyloid-beta, tau, and apolipoprotein E status. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 666181. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.666181>
- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: A longitudinal study. *Neuroimage*, 133, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.029>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and

- invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Orban, C., Kong, R., Li, J., Chee, M. W. L., & Yeo, B. T. T. (2020). Time of day is associated with paradoxical reductions in global signal fluctuation and functional connectivity. *PLoS Biology*, 18(2), e3000602. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000602>
- 11.5 Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49–65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-x](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-x)
- 11.10 Pishdadian, S., Hoang, N. V., Baker, S., Moscovitch, M., & Rosenbaum, R. S. (2020). Not only memory: Investigating the sensitivity and specificity of the Mnemonic Similarity Task in older adults. *Neuropsychologia*, 149, 107670. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107670>
- 11.15 Pusil, S., López, M. E., Cuesta, P., Bruña, R., Pereda, E., & Maestú, F. (2019). Hypersynchronization in mild cognitive impairment: The 'X' model. *Brain*, 142(12), 3936–3950. <https://doi.org/10.1093/brain/awz320>
- 11.20 Rizzolo, L., Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Besson, G., Baillet, M., Ali Bahri, M., Salmon, E., Maquet, P., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021a). Relationship between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging. *Brain and Cognition*, 148, 105680. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105680>
- 11.25 Sleimen-Malkoun, R., Perdakis, D., Müller, V., Blanc, J. -L., Huys, R., Temprado, J. -J., & Jirsa, V. K. (2015). Brain dynamics of aging: Multiscale variability of EEG signals at rest and during an auditory oddball task. *Eneuro*, 2(3), ENEURO.0067–14.2015. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0067-14.2015>
- 11.30 Snipes, S., Krugliakova, E., Meier, E., & Huber, R. (2022). The Theta Paradox: 4–8 Hz EEG oscillations reflect both sleep pressure and cognitive control. *Journal of Neuroscience*, 42(45), 8569–8586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1063-22.2022>
- 11.35 Spinelli, G., Bakardjian, H., Schwartz, D., Potier, M. C., Habert, M. O., Levy, M., Dubois, B., & George, N.; INSIGHT-preAD Study Group (2022). Theta band-power shapes amyloid-driven longitudinal EEG changes in elderly subjective memory complainers at-risk for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 90(1), 69–84. <https://doi.org/10.3233/JAD-220204>
- 11.40 Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multichannel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- 11.45 Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/879716> 11.65
- Tanabe, S., Bo, A., White, M., Parker, M., Farahbakhsh, Z., Ballweg, T., Casey, C., Betthausen, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Christian, B., Bendlin, B. B., Johnson, S., & Sanders, R. D. (2020). Cohort study of electroencephalography markers of amyloid-tau-neurodegeneration pathology. *Brain Communications*, 2(2), fcaa099. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa099> 11.70
- Toppi, J., Astolfi, L., Riseti, M., Anzolin, A., Kober, S. E., Wood, G., & Mattia, D. (2018). Different topological properties of EEG-derived networks describe working memory phases as revealed by graph theoretical analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 637. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00637> 11.75
- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(1), 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uddin, L. Q. (2020). Bring the noise: Reconceptualizing spontaneous neural activity. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(9), 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003> 11.80
- Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain Topography*, 32(6), 926–942. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>
- 11.85 Valdez, P. (2019). Circadian rhythms in attention. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(1), 81–92. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1543315>
- Van Egroo, M., Chylinski, D., Narbutas, J., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Marzoli, D., Cardone, P., Vandeleene, N., Grignard, M., Luxen, A., Salmon, E., Lambert, C., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Maquet, P., Bahri, M. A., Baiteau, E., & Vandewalle, G. (2021a). Early brainstem [<sup>18</sup>F]THK5351 uptake is linked to cortical hyperexcitability in healthy aging. *JCI Insight*, 6(2), e142514. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142514> 11.90
- 11.95 Van Egroo, M., Narbutas, J., Chylinski, D., Villar González, P., Ghaemmaghami, P., Muto, V., Schmidt, C., Gaggioni, G., Besson, G., Pépin, X., Tezel, E., Marzoli, D., Le Goff, C., Cavalier, E., Luxen, A., Salmon, E., Maquet, P., Bahri, M. A., Phillips, C., ... Vandewalle, G. (2021b). Author correction: Preserved wake-dependent cortical excitability dynamics predict cognitive fitness beyond age-related brain alterations. *Communications Biology*, 4(1), 472. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01995-5> 11.100
- Waschke, L., Kloosterman, N. A., Obleser, J., & Garrett, D. D. (2021). Behavior needs neural variability. *Neuron*, 109(5), 751–766. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.01.023>
- 11.105 Williams, B. R., Hulstsch, D. F., Strauss, E. H., Hunter, M. A., & Tannock, R. (2005). Inconsistency in reaction time across the life span. *Neuropsychology*, 19(1), 88–96. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.1.88>
- 11.110
- 11.115
- 11.120
- 11.125

## **Etude 2 : Etude en réseau multicouche des dynamiques journalières des réseaux cérébraux prédictives des trajectoires cognitives au cours du vieillissement normal**

**Multilayer brain networks daily dynamics predict cognitive trajectories in healthy aging**

Bennis, K., Canal-Garcia, A., Pereira, J., Eustache, F., Collette, F., Vandewalle, G., Hinault, T. (en préparation).

### **Objectifs**

Un nombre croissant d'études s'intéresse aux changements cérébraux liés au vieillissement cognitif, sous l'angle de la réorganisation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos. Les études montrent que le maintien des performances cognitives avec l'avancée en âge est associé à une augmentation de la connectivité inter-réseaux (intégration fonctionnelle), et à une réduction de la connectivité intra-réseau (ségrégation fonctionnelle) (pour revues, voir Deery et al., 2022, Jockwitz & Casper, 2021, Sala-Llonch et al., 2015). Cette connectivité fonctionnelle intra et inter-réseaux n'est pas statique, elle fluctue au cours du temps et du contexte, ce qui permet une réorganisation rapide et constante des réseaux cérébraux en fonction du flux continu des états mentaux (Sporns, 2011). Les modèles en réseau multicouche issus de la théorie des graphes ont permis d'adapter les mesures de ségrégation et d'intégration fonctionnelle pour rendre compte de leur dynamique au cours de la mesure de l'activité cérébrale. Cependant, la connectivité inter et intra-réseau fonctionnelle fluctue également au cours de la journée, influencée par les rythmes biologiques, mais à notre connaissance, ces dynamiques n'ont pas été explorées dans le champ du vieillissement cognitif. L'objectif de notre étude est donc de préciser les dynamiques journalières de la connectivité des réseaux au

repos (mesurée en EEG par la synchronisation fonctionnelle) et leur rôle dans les trajectoires cognitives des adultes âgés.

## Matériels et Méthodes

Nous avons analysé les données cognitives (bilan neuropsychologique effectué en phase initiale et à distance de sept ans) et électrophysiologiques (cinq sessions d'EEG au repos enregistrées au cours d'une même journée à 10h, 16h, 20h, 22h et 1h) de 101 participants sains âgés de 50 à 69ans issus de la cohorte COFITAGE. Ainsi, la seconde étude reprend le même set de données EEG mais utilise cette fois l'analyse en réseaux multicouches pour préciser les dynamiques de ségrégation et d'intégration des réseaux cérébraux au repos au cours de la journée, sous-jacentes aux fluctuations globales journalières identifiées dans la première étude.

Dans la continuité des résultats de l'étude précédente, pour chaque session d'enregistrement, nous avons calculé les variations de synchronisation cérébrale de régions distantes (Phase Lag Index), exclusivement pour les bandes de fréquences thêta et gamma et pour les réseaux au repos DMN, SN et CEN. Nous avons ainsi obtenu pour chacune de ces deux bandes de fréquence, cinq matrices de connectivité fonctionnelle correspondant aux cinq sessions EEG, que nous avons ordonnées chronologiquement au sein d'un réseau multicouche issu de la théorie des graphes. Ce réseau multicouche nous a permis de calculer une matrice d'adjacence représentant le taux de fluctuation de la connectivité fonctionnelle entre régions d'une même communauté ou entre régions de communautés distinctes au cours de la journée. Pour rappel, ces communautés identifiées peuvent impliquer le même réseau ou des réseaux distincts. A partir de cette matrice, nous avons ainsi pu calculer les mesures dynamiques de la réorganisation fonctionnelle des réseaux au cours de la journée, à savoir les coefficients d'intégration dynamique et de ségrégation dynamique (Mattar et al., 2015 ; He et al., 2020) des réseaux au repos entre les cinq moments de la journée. Le coefficient de ségrégation dynamique correspond

à la probabilité que les régions d'une communauté ou d'un réseau cérébral restent connectées fonctionnellement entre elles au fil du temps. Un coefficient de ségrégation dynamique élevé indique une connectivité intra-réseau stable au cours de la journée, donc peu de fluctuations de celle-ci ; un coefficient de ségrégation dynamique faible indique que la connectivité fonctionnelle entre régions d'un même réseau fluctue au cours de la journée, reflétant une réorganisation fonctionnelle au sein du réseau. Pour sa part, le coefficient d'intégration dynamique est la probabilité que les régions d'une communauté ou d'un réseau cérébral soient fonctionnellement connectées à des régions appartenant à d'autres réseaux fonctionnels au cours du temps. Un coefficient d'intégration dynamique élevé indique une connectivité inter-réseaux stable au cours de la journée, tandis qu'un coefficient d'intégration dynamique faible indique que cette connectivité fonctionnelle inter-réseaux fluctue au cours de la journée, reflétant ici une réorganisation fonctionnelle entre réseaux distincts. Des analyses de variance (ANOVA) nous ont permis de comparer les niveaux d'intégration et de ségrégation dynamiques du DMN, du SN et du CEN, afin de préciser la dynamique temporelle de leur réorganisation fonctionnelle au cours de la journée.

Ces mesures dynamiques ont également été associées aux performances cognitives des adultes âgés, évaluées au moment de l'expérimentation (en ligne de base), ainsi qu'à un score de déclin calculé à partir des scores obtenus par le suivi longitudinal de sept ans, afin de déterminer les patterns des dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle prédictifs des trajectoires cognitives individuelles dans le vieillissement normal. Le score de déclin a été calculé comme la performance en ligne de base moins la performance de suivi, divisée par la performance de base, tel qu'un score élevé reflète un déclin plus faible au cours des 7 années. De la même manière que dans la première étude, nous avons corrélé les mesures dynamiques journalières de la connectivité cérébrale aux marqueurs tau et  $\beta$ -amyloïde pour caractériser leur association précoce.

## Synthèse des résultats

### 1) Dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle du DMN, du SN et du CEN similaires dans les bandes de fréquence thêta et gamma

Au cours de la journée, le DMN, le SN et le CEN présentent des niveaux de recrutement dynamiques significativement supérieurs aux niveaux d'intégration dynamiques, à la fois dans la bande thêta et dans la bande gamma. En d'autres termes, au cours de la journée, les régions cérébrales ont tendance à réaliser des connexions avec des régions appartenant dans la même communauté plutôt qu'à changer de communauté. Une étude précédente utilisant une approche en réseau multicouche sur de jeunes adultes a comparé la dynamique des réseaux cérébraux entre deux sessions, c'est-à-dire le matin et le soir, et a montré un plus haut niveau d'intégration que de recrutement des réseaux cérébraux pour la session du soir (Farahani et al., 2022). L'approche en réseau multicouche prend en compte dans l'ordre, cinq enregistrements réalisés à différents moments de la journée sur une période de 20 heures. Notre étude semble ainsi fournir des informations supplémentaires sur la dynamique journalière de la connectivité des réseaux cérébraux. À notre connaissance, notre étude est la première à étudier cette dynamique quotidienne dans le cadre du vieillissement.

### 2) Associations distinctes pour les bandes de fréquence thêta et gamma, entre les mesures dynamiques journalières de connectivité fonctionnelle et les performances cognitives en ligne de base et après le suivi longitudinal

Nous avons constaté que les dynamiques journalières d'intégration et de ségrégation des réseaux au repos SN, CEN et DMN sont associées de manières distinctes aux données cognitives et aux marqueurs métaboliques, en fonction de la bande de fréquence thêta et gamma considérée.

Dans la bande de fréquence thêta, le niveau d'intégration dynamique journalier du SN, du CEN et du DMN, le niveau de ségrégation dynamique journalier élevé du DMN sont corrélés positivement aux performances mnésiques mesurées en ligne de base et au score de déclin longitudinal. Autrement dit, plus la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN reste stable au cours de la journée (niveau élevé d'intégration dynamique), meilleures sont les performances mnésiques en ligne de base et moins elles déclinent après suivi longitudinal de sept ans. A l'inverse, les participants dont la connectivité inter-réseau du SN et du CEN fluctue le plus au cours de la journée (niveau faible d'intégration dynamique), présentent des performances mnésiques inférieures et un déclin mnésique plus marqué. Concernant le DMN, ces associations avec la cognition vont dans le même sens, à la fois pour sa connectivité dynamique intra et inter-réseaux.

En revanche, dans la bande de fréquence gamma, le niveau d'intégration dynamique journalier du SN et du CEN est corrélé négativement aux performances exécutives et attentionnelles, mesurées en ligne de base. En d'autres termes, plus la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN reste stable au cours de la journée (niveau élevé d'intégration dynamique), plus les performances exécutives et attentionnelles sont faibles en ligne de base. A l'inverse, les participants dont la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN fluctue le plus au cours de la journée (niveau faible d'intégration dynamique), présentent les performances exécutives et attentionnelles les plus élevées.

Ces résultats corroborent les résultats de la première étude (Bennis et al., 2024), indiquant qu'un taux de fluctuations global journalier de la synchronisation fonctionnelle de régions de l'inter-réseau SN-CEN, est négativement associé aux performances mnésiques en ligne de base pour la bande de fréquence thêta, et positivement associé aux performances exécutives pour la bande de fréquence gamma. En tenant compte de l'ensemble des réseaux sans sélection préalable, l'approche multicouche nous permet de confirmer ces résultats globaux et de préciser les

dynamiques journalières de connectivité inter et intra-réseaux sous-jacentes, prédictives des trajectoires cognitives individuelles. Des études antérieures en IRMf ont montré des résultats similaires à l'échelle de l'enregistrement, soit un niveau d'intégration dynamique plus élevé chez des participants âgés en comparaison à des adultes jeunes (He et al., 2020). Ce résultat a été interprété comme l'engagement dynamique d'un réseau plus distribué pour compenser l'affaiblissement de la communication intra-réseau au cours de l'enregistrement, en accord avec l'hypothèse de la dédifférenciation neuronale et la perte de spécialisation fonctionnelle (Damoiseaux et al., 2017, Wig et al., 2017, Setton et al., 2022, Malagurski et al., 2020). Nos résultats complètent notre compréhension de ces mécanismes compensatoires pour le maintien cognitif, en termes de précision temporelle, grâce à la mesure des rythmes synchronisés et la prise en compte des dynamiques de connectivité fonctionnelle à l'échelle de la journée.

### 3) Niveau d'intégration fonctionnelle dynamique journalier associé au taux de dépôt précoce de la protéine $\beta$ -amyloïde

Nous avons également observé que, dans la bande de fréquence gamma, le niveau d'intégration dynamique journalier du SN et du CEN est positivement corrélé au taux de dépôt précoce de protéines  $\beta$ -amyloïde. Une synchronisation fonctionnelle inter-réseaux stable dans cette bande de fréquence semble favoriser la présence de ce marqueur pathologique, mesuré dans des sites d'apparition précoce. Ce résultat peut être mis en lien avec des travaux récents qui ont mis en évidence une activité gamma étendue à l'échelle globale des réseaux chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Basar et al., 2016). Nos résultats sont cependant à modérer par le fait que nos participants ne présentent pas de taux pathologiques de cette protéine. Le niveau d'intégration dynamique de la bande de fréquence gamma pourrait être un indicateur précoce de la progression de ce marqueur métabolique, sans pour autant prédire la progression vers un processus pathologique.

## Conclusion

Les résultats de notre étude semblent indiquer que les dynamiques journalières de la connectivité intra et inter-réseaux des réseaux SN, CEN et DMN constituent un potentiel marqueur des trajectoires cognitives individuelles au cours du vieillissement ainsi que du dépôt précoce des protéines  $\beta$ -amyloïde. Les analyses en réseau multicouche intégrant des données EEG, permettent de comprendre les changements fins des dynamiques temporelles de l'activité cérébrale associée au vieillissement cognitif normal.

## Valorisation

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale lors des journées de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF) qui se sont déroulées du 29 au 31 mai 2024 à Montréal.

Les méthodes d'analyse de graphes utilisées dans cette étude ont été présentées en amont de sa préparation, dans les communications affichées exposées lors du congrès international *Organization of Human Brain Mapping (OHBM)*, du 22 au 26 juillet 2023 à Montréal, et lors du congrès international de la Société de Neurophysiologie et de Neurosciences Cognitives (SPNC), les 16 et 17 octobre 2023 à Caen (voir Annexes 3 et 4).

Dans le cadre de cette collaboration, j'ai effectué un séjour de six semaines au sein du laboratoire du GIGA-CRC-Human Imaging de l'Université de Liège, au cours duquel j'ai participé à la collecte des données cognitives du suivi longitudinal des participants de la cohorte COFITAGE.

Cette étude est en cours de préparation pour une publication.

**Multilayer brain networks daily dynamics predict cognitive trajectories in healthy aging**

Kenza Bennis<sup>1</sup>, Ms, Anna Canal-Garcia<sup>2</sup>, PhD, Joana Pereira<sup>2</sup>, PhD, Francis Eustache<sup>1</sup>, PhD, Fabienne Collette<sup>3</sup>, PhD, Gilles Vandewalle<sup>3</sup>, PhD, Thomas Hinault<sup>1</sup>, PhD

<sup>1</sup> Inserm, U1077, EPHE, UNICAEN, Normandie Université, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>3</sup> GIGA-CRC-Human Imaging, Université de Liège and Belgian National Fund for Scientific Research, Liège, Belgium

\*Corresponding author:

Thomas Hinault

INSERM-EPHE-UNICAEN U1077, 2 rue des Rochambelles, 14032 Caen, FRANCE.

Email: thomas.hinault@inserm.fr

**ABSTRACT**

**Objectives** Long considered to be noise, the dynamic nature of resting-state functional connectivity is now considered as a hallmark of neural signals that critically contribute to brain function for optimal brain adaptation to changes in the environment. However, RSFC of brain networks does not remain stable across the day, but how RSFC are shaped on a circadian scale, and their association with cognitive performance, remain seldom investigated.

**Methods** We analyzed data from ninety late middle-aged participants from the Cognitive Fitness in Aging study (61 women and 29 men; aged 50-69 years). Participants completed five EEG recordings of spontaneous resting-state activity on the same day. Using a temporal multilayer approach, we investigate daily variations of resting-state functional connectivity through the day in terms of dynamic recruitment and dynamic integration of brain networks, their associations with cognitive performance, their longitudinal trajectories, and their association with  $\beta$ -amyloid and tau/neuroinflammation pathological markers.

**Results** We found that theta and gamma daily dynamic of brain salience, control executive and default mode networks are associated with distinct mechanisms underlying cognitive heterogeneity in aging. Higher theta daily dynamic integration of salience network, control executive and both recruitment and integration of default mode network were associated with higher memory performance at baseline and lower longitudinal memory decline. In contrast, higher gamma daily dynamic integration of SN and CEN were associated with lower executive and attentional performance at baseline, as well as higher rate of  $\beta$ -amyloid deposition.

**Discussion** Accounting for daily dynamics of brain networks contributes to better understand subtle brain changes underlying individuals' cognitive performance in healthy aging, risk of subsequent cognitive decline and of pathological aging. Results also provide arguments for considering time-of-day when investigating brain RSFC by increasing the use of temporal multilayer approach.

**Key-words:** multilayer – integration – recruitment – RSFC – ultradian rhythms – cognitive aging – brain oscillations

## 1. INTRODUCTION

One of the major challenges of cognitive neuroscience is to understand the functional organization of the brain behind the wide range of human cognition and behaviors. Resting-state functional connectivity (RSFC) is widely considered as reflecting the stable and intrinsic organization of brain networks that is linked with cognitive abilities, as it has been showed that it relates with brain network functional connectivity during task completion (Miraglia et al., 2017, Chan et al., 2017). A functional brain network can be defined as a system composed of brain regions that are more functionally connected to each other within the system than to regions of the rest of the brain. Most of previous work investigating RSFC topographies and their contribution to cognition (Yeo et al., 2011, Uddin et al., 2019) have considered networks in isolation and within simple scan-length averages, which implicitly assumes the stationarity of brain networks both over space and time (Bassett et al., 2011, Calhoun et al., 2014). However, brain networks do not operate in isolation: they are part of a highly integrated large-scale network where between-network interactions also play a key role in orchestrating complex cognitive processes. RSFC of brain networks also fluctuates both over the length of the scan and across the day, due to continuous switching of brain regions' connectivity patterns among various functional brain networks, that enables a fast and constant reorganization of brain networks upon the ongoing flow of mental states (Sporns, 2001). Here, we investigate age-related brain changes associated with daily changes in brain networks dynamics at rest, which could further our understanding of the large heterogeneity of individual cognitive trajectories observed during aging (Anderson et al., 2017, Cabeza et al., 2018).

Novel methods involving multilayer network analyses are perfectly suited for modeling the complexity of brain networks' RSFC dynamics over time (Mucha et al., 2010). In this approach, each layer represents a time-window, in which networks are modeled as a system of nodes representing brain regions, connected by edges representing functional connectivity values (Sporns, 2018). Taken together, these layers constitute a time-varying functional network where each layer captures a RSFC patterns of brain regions. In comparison to classical approaches, multilayer network analyses enable dynamic measurements of brain networks' RSFC reorganization across time, such as recruitment and integration coefficients. Dynamic recruitment coefficient is the probability that regions of a brain network remain within the same community of regions over time, while the dynamic integration coefficient is the probability that the regions of a brain network are assigned to different communities of regions over time (Mattar et al., 2015). It has been shown that accounting for brain regions switching communities over time seem to be predictive of cognitive performance (Pedersen et al., 2018). Healthy aging is associated with non-lesional changes, including a reorganization of brain networks, thus providing a valuable model for understanding the RSFC dynamics of brain networks and the large heterogeneity of age-related changes among individuals (Sala-Llonch et al., 2015). To our knowledge, studies using multilayer network analyses to investigate age-related brain networks dynamics have mostly employed functional magnetic resonance imaging (fMRI) time-windows methods. In this field, it has been shown that a hallmark of aging in the increased dynamic integration and decreased dynamic recruitment of brain networks' RSFC associated with preserved cognitive performance, which to some extent reflects the dynamic reorganization of the brain networks during normal aging (Varangis et al., 2019, He et al., 2020). These findings suggest the engagement of a more distributed network and a reduced functional specialization of brain networks to maintain cognitive performance (see Jockwitz et Caspers, 2021 for a review).

Recent studies suggest that EEG (electroencephalography) using time-frequency analyses, with its high temporal resolution, is uniquely able to capture subtle changes in spontaneous neural dynamics over time, and therefore of detecting early signs of age-related cognitive decline (Courtney & Hinault, 2021). In this field, RSFC is measured as the synchronization of brain rhythm across two distant brain regions, namely from the slowest to the fastest rhythm: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-12Hz), beta (13-30Hz) and gamma (30, up to 100Hz). Brain rhythms have been associated with neural communications, and can provide critical information about cognitive functioning in aging (see Babiloni et al., 2020; Jauny et al., 2022, for reviews). EEG studies showed reduced RSFC fluctuations of brain networks in older adults especially within the Default Mode Network (DMN) involved in the integration of information across the cortex, and the Control Executive Network (CEN) that interact with the DMN during mind-wandering-state. These reductions of RSFC fluctuations in older adults were associated to lower cognitive performance relative to young adults, while higher RSFC fluctuations was interpreted as reflecting preserved brain communication efficiency and flexibility in aging (Kumral et al., 2020; but see Jauny et al., 2022 regarding delta band activity). These findings provide arguments for further investigations of RSFC fluctuations, benefiting from EEG time-accuracy and using multilayer analyses that account for dynamic recruitment and integration of brain regions, to shed new lights on the cognitive heterogeneity in healthy aging.

In addition to fluctuations occurring over the length of the scan, brain networks' RSFC is not stable across the day (Farahani et al., 2022, Lehnertz et al., 2021). As biological systems, brain networks depend on the interplay between prior sleep-wake history, which sets the need for sleep, and the circadian system which promotes wakefulness and cognition during the day, and favors sleep at night (Gaggioni et al., 2019, Ly et al., 2016). However, this temporal scale remains under-investigated, as brain networks dynamics have mostly been investigated through short single recordings of approximately 5 minutes. Moreover, time of day is usually not

reported in previous work and averaged across participants. In a previous study (Bennis et al., 2024), we observed daily global fluctuations of RSFC between brain regions couplings affiliated to Salience Network (SN) and CEN, which, along with the DMN seem to play a key role in cognitive aging (La Corte et al., 2016). Between these networks, theta daily global variability of RSFC appeared to be deleterious for memory performance and were associated with higher tau/neuroinflammation rates, while gamma daily global variability of RSFC was positively associated with executive performance, and were associated with lower rate of  $\beta$ -amyloid deposition (Bennis et al., 2024).

To further our investigation, we here use a multilayer network approach to characterize theta and gamma recruitment and integration dynamics SN, CEN and DMN brain regions across five different time of the day, and their associations with longitudinal cognitive trajectories as well as with tau and  $\beta$ -amyloids markers of healthy late middle-aged participants. Our goals were threefold: i) investigate recruitment and integration dynamics of SN, CEN, DMN brain regions across the day at rest in healthy aging: we expected more integration than recruitment of brain networks across the day, thus reflecting the daily dynamics of reduced brain networks' functional specialization; ii) study the relationships between daily recruitment and integration of brain networks and cognitive trajectories: we hypothesized that high level of recruitment across the day would be associated with better cognitive performance and less cognitive decline, thus reflecting preserved brain efficiency to maintain cognitive abilities; iii) assess the association between daily recruitment and integration of brain networks and pathological markers: we expected that high amount of tau/neuroinflammation would be associated higher daily integration of brain networks, as it would reflect a compensatory mechanism in healthy aging preceding pathological depositions.

## **2. METHODS**

### **2.1.Participants**

Participants were enrolled in a multimodal longitudinal study designed to identify cerebral biomarkers of normal cognitive aging (the Cognitive Fitness in Aging – COFITAGE – study; Van Egroo et al., 2019). We analyzed data from ninety healthy late middle-aged participants (61 women and 29 men; aged 50-69 years). Based on previous work investigating aging effects on oscillatory activity, a sample size of ninety participants would provide 90% power to detect an effect size of Cohen’s  $f = 0.14$ , with an  $\alpha = 0.05$  (Hinault et al., 2021). No participants reported any recent history of neurological or psychiatric disease or were taking medication affecting the central nervous system. No participant was excluded based on MRI grey or white matter abnormality. Extended information about protocol, exclusion criteria, recruitment, consent and financial reward can be found in previous publications from this cohort (first in Van Egroo et al., 2019, 2021; Narbutas et al., 2021; Chylinski et al., 2021, 2022; Rizzolo et al., 2021, Bennis et al., 2024). A subsample of 64 participants who had data for tau/neuroinflammation-PET imaging was also considered for additional analyses. After a 7-years follow-up, 58 participants were seen again for a similar neuropsychological assessment. Demographic characteristics of the final samples at baseline and after the 7-year follow-up are described in Table 1. The study was approved by the Ethics Committee of the Medicine Faculty of the University of Liège, Belgium.

	Baseline	7 years follow-up
<b>NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT</b>		
<b>NUMBER OF PARTICIPANTS</b>	101	58
<b>NUMBER OF FEMALES, N (%)</b>	68 (67.3%)	36 (62.1%)
<b>AGE</b>	59.4 (5.287)	67.3 (5.448)
<b>YEARS OF EDUCATION</b>	15.2 (3.009)	
<b>MEMORY</b>		
<b>COMPOSITE SCORE</b>	0.014 (0.925)	0.108 (1.411)
FCSRT (SUM OF ALL FREE RECALLS)	34.228 (5.159)	33.017 (5.969)
MST (RECOGNITION MEMORY SCORE)	0.792 (0.153)	0.786 (0.183)
<b>EXECUTIVE</b>		
<b>COMPOSITE SCORE</b>	-0.038 (0.908)	-0.113 (2.475)
2-MIN VERBAL LITERAL FLUENCY	24.660 (7.076)	26.996 (7.312)
2-MIN VERBAL CATEGORIAL FLUENCY	33.820 (7.032)	33.724 (7.013)
DIGIT SPAN (INVERSE ORDER)	6.614 (2.182)	6.810 (2.290)
TMT (RT FOR PART B)	68.673 (20.331)	64.776 (20.817)
N-BACK (3-BACK VARIANT)	0.673 (0.145)	-0.115 (1.090)
<b>ATTENTION</b>		
<b>COMPOSITE SCORE</b>	0.039 (0.981)	-0.112 (2.301)
DSST (2-MIN SCORE)	72.560 (12.629)	72.155 (11.309)
TMT (RT FOR PART A)	31.703 (8.671)	29.000 (8.615)
N-BACK (1-BACK VARIANT)	0.976 (0.041)	-0.112 (1.308)
D2 (GZ-F SCORE)	401.730 (72.233)	412.448 (61.843)

<b>AB AND TAU/NEUROINFLAMMATION – PET IMAGING</b>		
<b>TAU/NEUROINFLAMMATION BURDEN</b>		
<b>NUMBER OF PARTICIPANTS</b>	64	
<b>NUMBER OF FEMALES, N (%)</b>	42 (65.6%)	
<b>THK-PET IN BRAAK I/II ROIS</b>	2.289 (0.247)	
<b>B-AMYLOID BURDEN</b>		
<b>NUMBER OF PARTICIPANTS</b>	101	
<b>NUMBER OF FEMALES, N (%)</b>	68 (67.3%)	
<b>B-AMYLOID EARLY STAGE</b>	0.855 (0.052)	
<b>MRI</b>		
<b>CORTICAL GRAY MATTER VOLUME (MM<sup>3</sup>)</b>	458647.230 (39834.230)	
<b>PHASE SYNCHRONY</b>		
<b>GLOBAL STD WPLI THETA – SN-CEN</b>	0.046 (0.021)	
<b>GLOBAL STD WPLI GAMMA – SN-CEN</b>	0.029 (0.013)	

**Table 1.** Demographics, cognitive scores, tau and BA burden, structural and functional measures for the entire sample at baseline and for 58 participants after 7 years follow-up. Mean (standard deviations) are provided.

## **2.2. Wake-extension protocol**

Five EEG recordings of spontaneous resting-state activity were performed on the same day, between 10a.m. and 1a.m. in the context of a wake-extension protocol. The day before, participants arrived to the laboratory 8 hours before their habitual bedtime and were kept in dim light (<5 lux) for 6.5 h preceding bedtime. Following this baseline night, the wake-extension protocol consisted of 20 hours of continuous wakefulness under strictly controlled constant routine conditions, (i.e., in-bed semi-recumbent position, dim light <5 lux, temperature ~19°C, regular isocaloric food intake, no time-of-day information and sound-proofed rooms) to counteract the effect of external influences on endogenous circadian rhythms, assessed with salivary melatonin. At baseline, neuropsychological assessment,  $\beta$ -amyloid-PET and Tau/neuroinflammation-PET imaging together with T1-weighted MRI were also acquired on separate visits. Only neuropsychological assessment was re-performed after 7-years follow-up (Figure 1A).

## **2.3. Neuropsychological assessment**

Neuropsychological assessment was administered in two 1.5h sessions and consisted of a battery of cognitive tests assessing three specific domains: memory, attention and executive functions. The raw scores were converted to z-scores and three domain-specific composite scores were computed as the standardized sum of z-scores of the domain-specific scores, where higher values indicate better performance. We focused our analyses on the three composite scores and we also included the recognition memory score of the Mnemonic Similarity task (MST), which consists in visually recognizing images of objects incidentally encoded. Previous published work on the COFITAGE database (Rizzolo et al., 2021), in line with the literature (Pishdadian et al., 2020), showed that this MST score might be an early cognitive marker of memory decline. Seven-years later, a similar follow-up neuropsychological assessment was administered and the same procedure was used to calculate the three composite scores. For each

score, a cognitive decline score was computed as the baseline performance minus the follow-up performance, divided by the baseline performance, so that a higher score reflects a lower decline over the 7 years (all the cognitive scores are detailed in Table 1).

#### **2.4. Salivary melatonin assessment**

Salivary melatonin was measured by radioimmunoassay (Stockgrand Ltd, Guildford, UK). The detection limit of the assay for melatonin was  $0.8 \pm 0.2$  pg/l using 500  $\mu$ l volumes. To account for the fact that each participant's circadian phase is variable, and that the course of the protocol might vary slightly between individuals, we considered the Dim-light melatonin onset time (DLMO). DLMO were computed for each participant using the hockey-stick method, with ascending level set to 2.3 pg/ml (Hockey-Stick software v1.5). Saliva samples were collected every hour in order to specify individuals' endogenous circadian rhythmicity during time awake by computing the phase between individuals' wake-up time and individuals' DLMO time (DLMO = phase  $0^\circ$ ;  $15^\circ = 1h$ ), since we were interested in fluctuations over the course of the day.

#### **2.5. PET imaging**

$\beta$ -Amyloid-PET and Tau/neuroinflammation-PET imaging were performed on an ECAT EXACT+ HR scanner (Siemens, Erlangen, Germany).  $\beta$ -Amyloid-PET imaging was performed with radiotracers [18F]Flutemetamol except for three subjects for which [18F]Florbetapir was used. Tau/neuroinflammation-PET imaging was performed with [18F]THK5351 for all subjects. For both  $\beta$ -Amyloid and tau/neuroinflammation PET imaging, a standardized uptake value ratio (SUVR) was calculated (Table 1). As  $\beta$ -Amyloid-PET imaging were acquired using different radioligands, their SUVR values were converted into Centiloid units (in line with previous works of this cohort, see Van Egroo et al., 2019 and Narbutas et al., 2021). Volumes of interest were determined using the automated anatomical labeling atlas (AAL).  $\beta$ -Amyloid burden was averaged over composite masks covering neocortical regions reported to undergo

the earliest aggregation sites for  $\beta$ -Amyloid pathology (frontal medial cortex, fusiform gyrus and temporal gyrus), while Tau/neuroinflammation burden was averaged over regions corresponding to Braak stages of early regional tau pathology (entorhinal cortex and hippocampus). The detailed PET imaging procedure was previously published in Narbutas et al., 2021.

## **2.6. Anatomical data**

Participants' T1-weighted MRI acquisition was performed on a 3-Tesla MR scanner (MAGNETOM Prisma, Siemens) to assess brain grey matter integrity (Table 1). The following parameters were used: repetition time (TR) = 18.7ms; flip angle (FA) = 20 degrees; 3D multiecho fast low angle shot (FLASH) sequence (TR/FA) = 136/166; voxel size = 1 mm<sup>3</sup> isotropic; acquisition time = 19minutes (see Van Egroo and al., 2019 for detailed parameters). The FreeSurfer (Fischl, 2012) software was used to generate cortical surfaces and automatically segment cortical structures from each participant's T1-weighted anatomical MRI, to account for individual brain anatomy during source reconstruction.

## **2.7. EEG recording and analyses**

### **2.7.1. Data acquisition**

For each participant, two minutes of resting-state EEG (sampling rate: 1450 Hz, bandpass filter: 0.1-500 Hz) were recorded five times throughout the wake-extension protocol (at 10:00 a.m., 4:00 p.m., 8:00 p.m., 10:00 p.m. and 1:00 a.m.) with a 60-channel EEG system (Eximia, Nexstim, Helsinki, Finland) covering the whole scalp. Participants were instructed to relax and avoid blinking while staring at a black dot.

### **2.7.2. Pre-processing**

Artifact and channel rejection (on continuous data), filtering (0.5-40Hz bandpass, on unepoched data), re-referencing (i.e., using the algebraic average of the left TP9 and right TP10 mastoid electrodes) and source estimation were performed using Brainstorm (Tadel et al., 2011).

Physiological artefacts (blinks, saccades) were identified and manually removed through Independent Component Analyses (ICA) using Infomax algorithm (EEGLAB, runica.m). Independent Component Analyses approach consists in removing artifacts from the recording without removing the affected data portions, by identifying spatial components that are independent in time and uncorrelated with each other (Tadel et al., 2011).

### 2.7.3. Sources reconstruction

FreeSurfer (Fischl, 2012) segmentation of individuals T1-weighted anatomical MRI was used to improve the accuracy of the source reconstruction, and to account for anatomical changes with age. The EEG forward model was obtained from a symmetric boundary element method (BEM model; OpenMEEG, Gramfort et al., 2010), fitted to the spatial positions of each electrode. A cortically constrained sLORETA procedure (Pascual-Marqui and Lehmann, 1994) was applied to estimate the cortical origin of scalp EEG signals. The estimated sources were then projected into a standard space (i.e., ICBM152 template) for comparisons between groups and individuals, while accounting for differences in native anatomy.

### 2.7.4. Analyses

The individual alpha-peak frequency (IAF) observed at occipital sites was used to estimate the range of each frequency band. Based on previous works (Toppi et al., 2018; Hinault et al., 2021) the following frequency bands were considered: Delta (IAF-8/IAF-6), Theta (IAF-6/IAF-2), Alpha (IAF-2/IAF+2), Beta (IAF+2/IAF+14) and Gamma1 (IAF+15/IAF+30). Phase-lag index (weighted PLI analyses; Stam et al., 2007) was used to assess the phase synchrony between 68 regions of interest (ROI; 68 ROIs = 34 contralateral homologous ROIs) defined by using the Desikan-Kiliany atlas brain parcellation (Desikan et al., 2006). For each participant, we obtained five PLI matrices of 68x68 ROIs couplings, one per EEG session recorded. PLI analyses estimate the variability of phase differences between two regions over time. Similar phase difference across time is indicated by a PLI value close to 1 (i.e., high synchrony between

regions), while large variability in the phase difference is indicated by a PLI value close to zero. PLI measure has been shown to be less sensitive to the influence of common sources and amplitude effects relative to phase-locking value, as it disregards zero phase lag that could reflect volume conduction artefacts (Stam et al., 2007). Following analyses are focused only on the Theta and Gamma frequency band as our previous study showed their specific implication in daily brain dynamics in healthy aging (Bennis et al., 2024).

## 2.8. Multilayer analyses

### 2.8.1. Temporal multilayer network

Using BRAPH 2 software (Mijalkov et al., 2017, Gomez-Ruiz et al., 2022) and following a procedure recently published by Canal-Garcia et al. (2024), we created two temporal multilayer networks for each participant, one for Theta and another one for Gamma frequency band. Each temporal multilayer network is composed of five “functional” layers of 68x68 PLI matrices, always featuring the five EEG sessions in their chronological order, i.e., 10a.m., 4p.m., 8p.m., 10p.m and 1a.m. (Pipeline Ordered-Multiplex Connectivity Analysis using Weighted Undirected graphs). In each layer, nodes were defined as the 68 ROIs from the Desikan-Killiany atlas (Desikan et al., 2006), and were connected by edges only to their corresponding nodes in other layers in a consecutive or chronological order (Figure 1B).

### 2.8.2. Multilayer community structure

Community detection approach (Mucha et al., 2010) was used to cluster groups of nodes that are more highly connected to one another than to nodes outside their communities across the five layers, by computing the generalized multilayer modularity as follows:  $Q = \frac{1}{2\mu} \sum_{ijsr} [(A_{ijs} - \gamma P_{ijs})\delta_{sr} + \delta_{ij}\omega_{jsr}]\delta(g_{is}, g_{jr})$ , where  $\mu$  is the total weights of the edges,  $A_{ijs}$  is the adjacency matrix between nodes  $i$  and  $j$  at layer  $s$ ,  $\gamma$  is the resolution parameter, which sets the weights of intralayer connections at layer  $s$ ,  $P_{ijs}$  is the associated null matrix (i.e. edges randomization of

each layers while maintaining node strength) at layer  $s$ ,  $\delta_{sr} = 1$  if  $s = r$  and 0 otherwise,  $\omega$  is the temporal resolution parameter which determines the weights of the inter-layer edges,  $\delta_{ij} = 1$  if  $i = j$  and 0 otherwise,  $g_{is}$  and  $g_{jr}$  are the community allegiances of node  $i$  at layer  $s$  and node  $j$  and layer  $r$  respectively, and  $\delta(g_{is}, g_{jr}) = 1$  if the community allegiances  $g_{is}$  and  $g_{jr}$  of nodes  $i$  and  $j$  at layer  $s$  and  $r$  are the same and 0 otherwise. Low  $\gamma$  values produced fewer but larger communities, while high values resulted in more but smaller communities. Small  $\omega$  values emphasized unique community structures per layer, while larger values highlighted shared community structures across layers, representing potential community structures that do not change over time (Puxeddu et al., 2020, Canal-Garcia et al., 2024). We chose intermediate values, such as  $\omega = 0.5$  and  $\gamma = 1.03$ , following previous work comparing  $\omega$  and  $\gamma$  values (Matter et al., 2015; Puxeddu et al., 2020), so as to maximize the variability of the flexibility coefficient across brain regions. At group level, we obtained 3 community structures across the five temporal layers, in both theta and gamma, which have been used to initialize individuals' analyses. Finally, to enhance the robustness of the communities found in each layer, we maximized the generalized multilayer modularity algorithm through 100 iterations. Variation of Information (VI) matrices averaged across all participants were plotted to visualize how the community structure evolve over layers (i.e., over time) at group-level (Figure 1B). Each cell in the matrix represents the VI value between the community structures of the corresponding layers. High VI values indicate that community structures are similar over layers reflecting a stable functional connectivity over time, whereas high VI values indicate that community structures are different over layers suggesting variability of functional connectivity over time. VI matrix revealed 3 time-periods in the daily organization of brain regions communities: 1) stable organization of brain regions communities between the first and the second layers and between the fourth and the fifth layers, 2) major reorganization of brain regions communities between the first two layers and the last two layers, 3) moderate changes in the organization of

brain regions communities between the third layer and the other layers suggesting that the third layer might be a transition period.

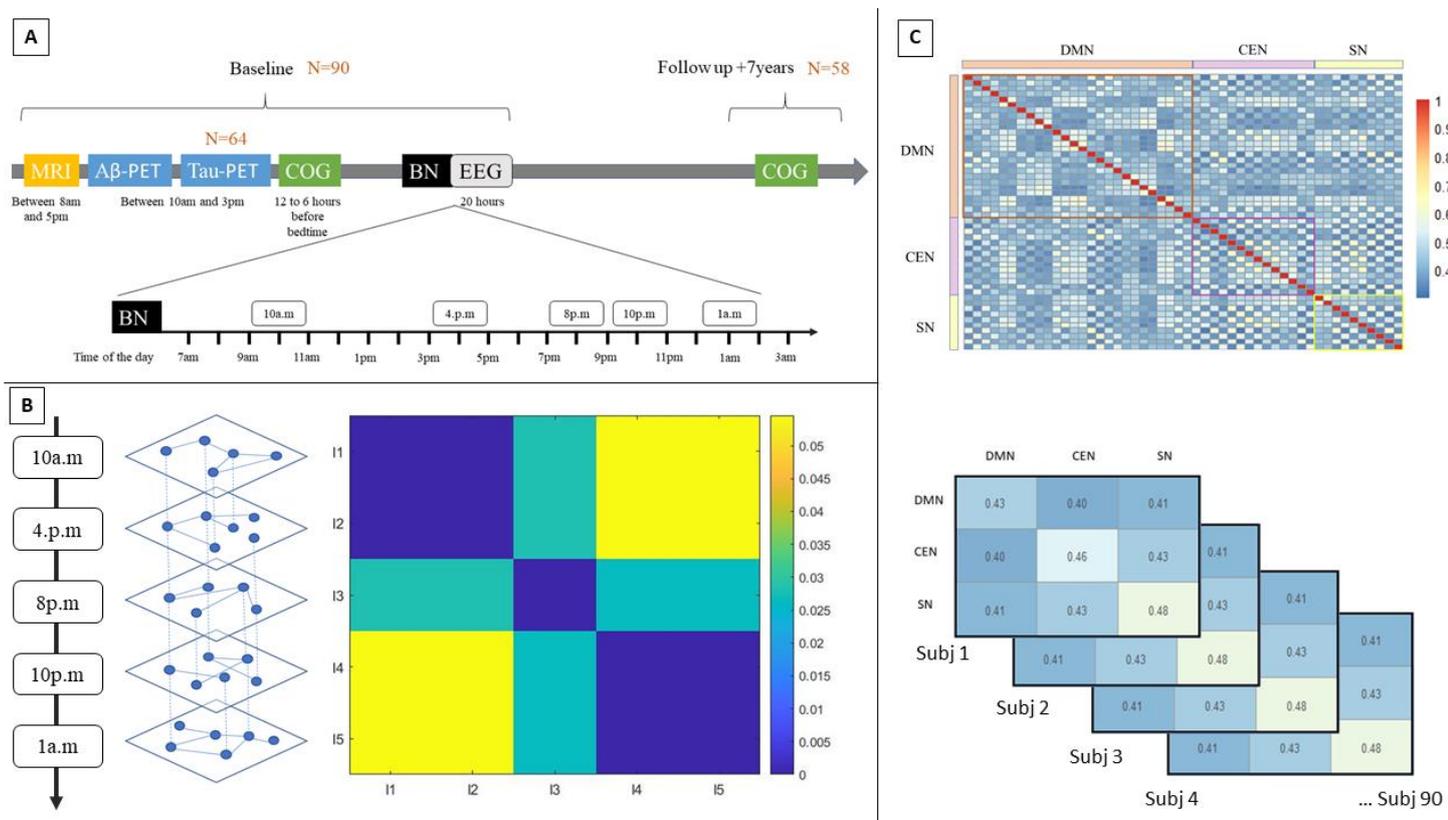
### 2.8.3. Module allegiance matrix and dynamic network measures

To further investigate the temporal dynamics of brain network modularity, we computed and plotted the module allegiance matrix for each participant, which measured the probability that a pair of nodes (two brain regions) are assigned to the same community over time and repetitions (Mattar et al., 2015) (Figure 1C, top). The matrix  $M$  consists of 68 x 68 pair of nodes and can be written as:  $M_{ij} = \frac{1}{OT} \sum_{o=1}^O \sum_{t=1}^T a_{i,j}^{k,o}$ , where  $O$  is the number of iterations of the multilayer community detection algorithm,  $T$  is the number of layers. For each optimization  $O$  and layers  $T$ , if they are in the same community network, the value of module loyalty is 1 (the values on the main diagonal of the matrix are all 1); otherwise, it is 0.

To quantify the dynamic role of a region within and between brain networks, we calculated dynamic network recruitment and the dynamic network integration coefficient based on the module allegiance matrix (Bassett et al., 2015; Mattar et al., 2015). For this purpose, six resting-state networks were predefined based on Uddin et al. (2019) classification: Central Executive Network (CEN), Salience Network (SN), Default Mode Network (DMN), Dorsal Attention Network (DAN), Visual System (VS) and Sensorimotor Network (SMN), and brain regions were assigned to these networks based on their module allegiance. Dynamic recruitment coefficient, was defined as the probability that a region is assigned to the same network community as other regions from the same network over layers and repetitions. For node  $i$  in the community network  $S$ , the dynamic recruitment can be computing as follows:  $R_i^S = \frac{1}{n_s} \sum_{j \in S} P_{ij}$ , where  $n_s$  is the number of nodes in the network  $S$ .  $P_{ij}$  represents the number of times that nodes  $i$  and  $j$  are assigned to the same community. Dynamic integration was defined as the probability that a region is assigned to the same network community as regions

from other networks across layers and repetitions. For node  $i$  in the community network  $\mathcal{S}$ , the dynamic recruitment can be computed as follows:  $I_i^S = \frac{1}{N-n_s} \sum_{j \notin \mathcal{S}} P_{ij}$ , where  $N$  is the total number of brain regions. For each participant, both recruitment and integration coefficients obtained for each brain region were averaged by networks to quantify brain networks' dynamic recruitment and integration over time (Figure 1C, ). Module allegiance matrix, enables to visualize brain networks' dynamics (Mattar et al. 2015), as the diagonal of the matrix represents the dynamic recruitment and the off-diagonal represents the dynamic integration (Bassett et al. 2015; Mattar et al. 2015) (Figure 1C, bottom).

**Figure 1. A.** Experimental protocol, adapted from Van Egroo et al. (2019). COG: cognitive assessment, BN: Baseline-Night. **B.** Representation of the temporal multilayer network and Variation of Information (VI) matrix ( $\omega = 0.5$  and  $\gamma = 1.03$ ) at the group level. For each participant, two temporal multilayer networks (theta and gamma), composed of five functional layers of PLI matrices, featuring the 5 EEG sessions in their chronological order. In each layer, nodes were connected by edges only to their corresponding nodes in other layers in a consecutive or chronological order. VI matrix showed how community structure evolve over layers at group-level, and revealed 3 time-periods in the daily organization of brain regions communities at group level. **C.** Module allegiance matrix of brain regions (top), averaged by networks (bottom), both for each participant. The diagonal of the matrices represents the dynamic recruitment and the off-diagonal represents the dynamic integration.



## 2.9. Statistical analyses

To assess the statistical significance of the differences between DMN, SN and CEN networks recruitment and integration dynamic measures over time in theta and gamma bands, 3 (networks: DMN, CEN, SN) x 2 (dynamic measures: integration, recruitment) x 2 (frequency bands: theta, gamma) repeated-measures ANOVAs were applied using JASP (<https://jasp-stats.org/>; version 0.18.1). The Greenhouse-Geisser epsilon correction was used where necessary. Original degrees of freedom and corrected  $p$ -values are reported. Finally, regressions aimed at determining the association of dynamic recruitment and integration measures of each network in theta and gamma frequency band, with cognitive performances scores at baseline, cognitive decline scores (the three domain-specific composite scores and the recognition memory score of the MST) and  $\beta$ -amyloid rates and tau/neuroinflammation burden rates (the latter only available for 64 participants). Results were FDR corrected for multiple comparisons (Benjamini & Hochberg, 1995) and participants' age, sex and mean gray matter volume and individuals' wake-up/DLMO phase value were included as covariates in the analyses.

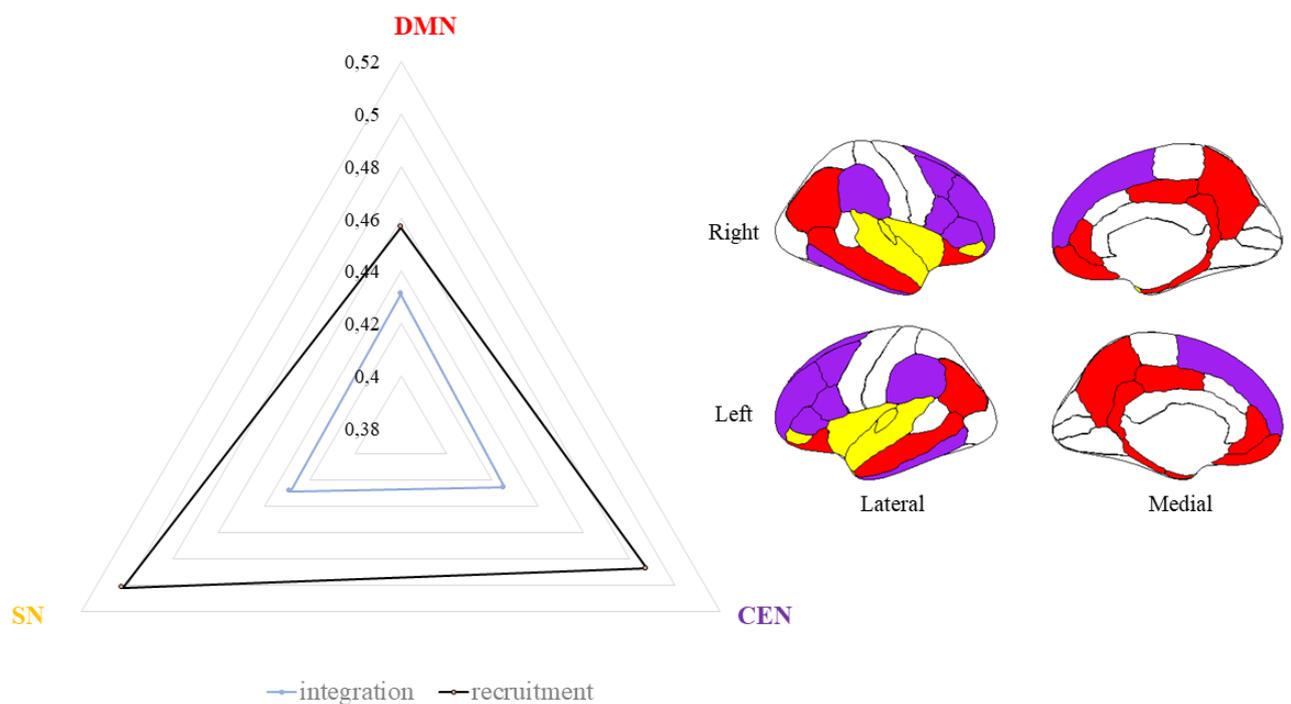
## 3. RESULTS

### 3.1. Similar theta and gamma daily dynamic of network recruitment and integration

We performed a repeated measures ANOVA (Networks x Dynamic Measures x Frequencies) to determine how regions of brain networks are recruited and integrated over the day in both theta and gamma frequency bands. We first showed significant effect of dynamic measure,  $F(1,170)=347.489$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2 = 0.803$ , which indicate higher dynamic recruitment than dynamic integration of brain networks' regions over time. The interaction between network and dynamic measure,  $F(2,170) = 245.431$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2 = 0.743$ , revealed that recruitment of SN brain regions ( $M=0.464$ ,  $SE=0.006$ ) is significantly higher than recruitment of CEN brain

regions ( $M=0.450$ ,  $SE=0.005$ ), which is also significantly higher than recruitment of DMN brain regions ( $M=0.415$ ,  $SE=0.004$ ). On another hand, dynamic integration was significantly higher for DMN brain regions ( $M=0.405$ ,  $SE=0.004$ ) than for both the SN ( $M=0.402$ ,  $SE=0.004$ ) and the CEN brain regions ( $M=0.399$ ,  $SE=0.004$ ). No interaction with the frequency band was found, indicating that these patterns of results did not differ between theta and gamma bands (Figure 2).

**Figure 2.** Similar theta and gamma daily dynamic of DMN, SN and CEN recruitment and integration (left): 1) higher dynamic recruitment (black) than dynamic integration (blue) of brain networks' regions over time; SN recruitment ( $M=0.464$ ,  $SE=0.006$ ) significantly higher than CEN recruitment ( $M=0.450$ ,  $SE=0.005$ ), which is also significantly higher than DMN recruitment ( $M=0.415$ ,  $SE=0.004$ ); DMN integration ( $M=0.405$ ,  $SE=0.004$ ) significantly higher than both SN ( $M=0.402$ ,  $SE=0.004$ ) and CEN ( $M=0.399$ ,  $SE=0.004$ ) integration. DMN in red, CEN in purple, SN in yellow (right).



### **3.2. Distinct association between theta and gamma daily dynamic network measures and cognitive performance**

To test the hypothesis that daily dynamic measures (integration and recruitment) could help explaining the heterogeneity of cognitive performance across older individuals, we then assessed the associations between dynamic recruitment and integration of DMN, SN and CEN in both theta and gamma, and the cognitive performance at baseline, measured by the three-domain-specific composite scores and the recognition memory score (MST), as well as the corresponded cognitive decline scores after 7 years follow-up. For all the results below, no effect of age, sex and mean gray matter volume and individuals' wake-up/DLMO phase value were found. Correlation matrix in Figure 3 provide Pearson's R-values of the associations assessed through regression analyses.

#### 3.2.1. Positive association of daily dynamic DMN recruitment and daily dynamic SN and CEN integration in theta band with memory performance at baseline

Regression analyses showed that DMN daily dynamic recruitment and SN and CEN daily dynamic integration coefficients in theta band, were positively correlated with the recognition memory score of the MST at baseline (DMN:  $\beta = 5.506$ ,  $t = 2.580$ ,  $p=0.012$ , Benjamini-Hochberg adjusted p-value = 0.0325; SN:  $\beta = 5.049$ ,  $t = 2.505$ ,  $p=0.014$ , Benjamini-Hochberg adjusted p-value = 0.04; CEN:  $\beta = 5.442$ ,  $t = 2.621$ ,  $p=0.010$ , Benjamini-Hochberg adjusted p-value = 0.04). These results indicates that higher dynamic recruitment of DMN and higher dynamic integration of SN and CEN brain regions across the day in theta band are associated with higher memory performance at baseline (Figure 3).

### 3.2.2. Negative association of SN and CEN daily dynamic integration in gamma band with executive and attention performance at baseline

Regression analyses showed that SN and CEN daily dynamic integration coefficients in gamma band, were negatively correlated with the executive composite score (SN:  $\beta = -4.818$ ,  $t = -2.376$ ,  $p=0.020$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.04; CEN:  $\beta = -5.275$ ,  $t = -2.678$ ,  $p=0.009$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.018) and the attention composite score (SN:  $\beta = -5.627$ ,  $t = -2.609$ ,  $p=0.011$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.04; CEN:  $\beta = -5.993$ ,  $t = -2.858$ ,  $p=0.005$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.018) both at baseline. In other words, higher dynamic integration of SN and CEN brain regions across the day in gamma band are associated with lower executive and attention performance at baseline (Figure 3).

### 3.2.3. Positive association of daily dynamic DMN, SN and CEN integration in theta band with longitudinal memory decline

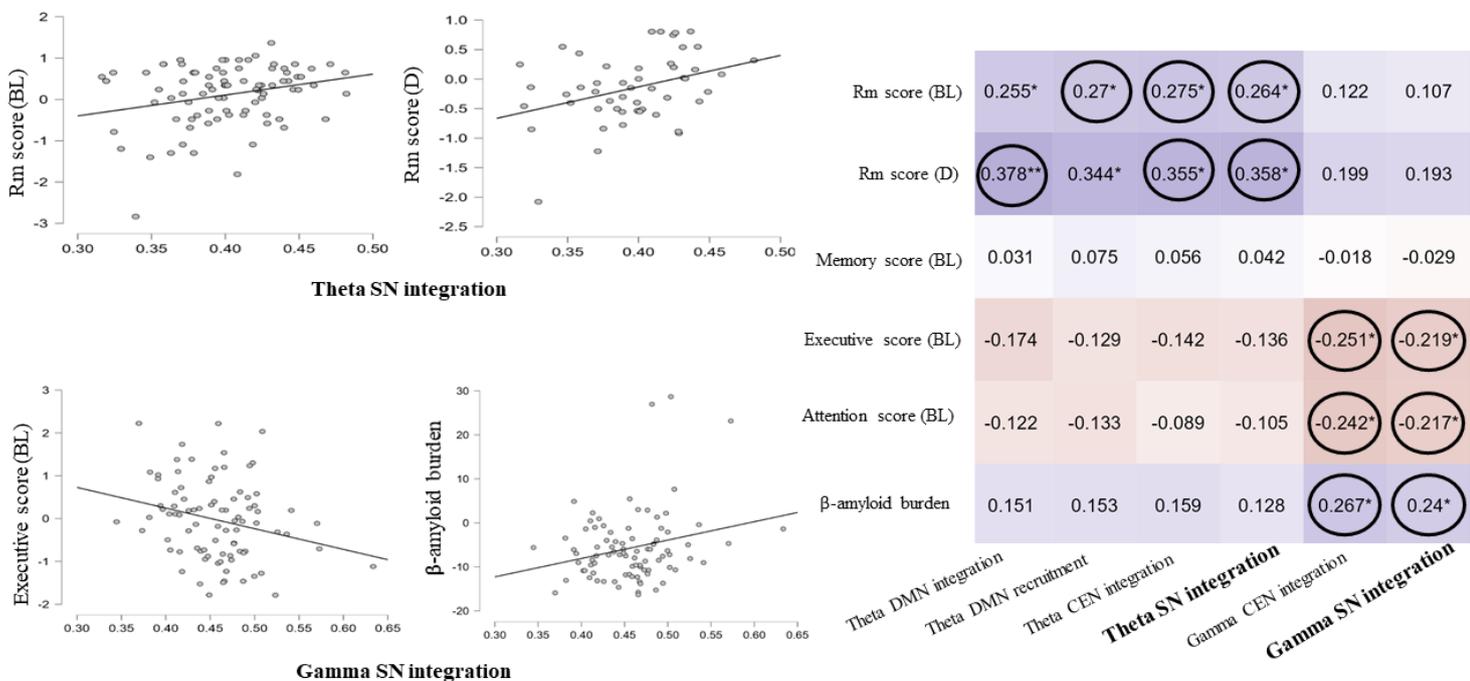
Regression analyses showed that DMN, SN and CEN daily dynamic integration coefficients in theta band, were positively correlated with the recognition memory score of the MST decline score (DMN:  $\beta = 5.682$ ,  $t = 2.825$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.011$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.028; SN:  $\beta = 5.328$ ,  $t = 2.657$ ,  $p=0.011$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.044; CEN:  $\beta = 5.334$ ,  $t = 2.633$ ,  $p=0.011$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.012). That is, higher dynamic integration of DMN, SN and CEN brain regions across the day in theta band are associated with a lower memory decline after 7 years follow-up (Figure 3).

### 3.2.4. Positive association between SN and CEN daily dynamic integration in gamma band and early $\beta$ -amyloid burden rate

Results showed that SN and CEN daily dynamic integration coefficients in gamma band were positively correlated with  $\beta$ -amyloid burden rate (SN:  $\beta = 51.179$ ,  $t = 2.493$ ,  $p=0.015$ , Benjamini-Hochberg adjusted  $p$ -value = 0.023; CEN:  $\beta = 54.585$ ,  $t = 2.744$ ,  $p=0.007$ ,

Benjamini-Hochberg adjusted p-value = 0.009). Higher dynamic integration of SN and CEN brain regions across the day in gamma band is associated with higher  $\beta$ -amyloid burden rate (Figure 3).

**Figure 3.** Distinct association between theta and gamma dynamic network measures and cognitive performance represented in the correlation matrix (right). For example, in theta band, higher SN integration is associated with higher memory performance at baseline and with lower longitudinal memory decline, while in gamma band, same higher SN integration is associated with lower executive performance at baseline and higher  $\beta$ -amyloid burden. Correlation matrix shows R-values of Pearson’s correlations (\*: p<.05, \*\*: p<.01; positive correlation: blue, negative correlation: red), black circles indicate results that survived when corrected for multiple comparisons (Benjamini & Hochberg, 1995).



## **4. DISCUSSION**

Our main goal was to characterize brain networks RSFC daily dynamics in healthy cognitive aging. Using a multilayer network approach, we investigated theta and gamma RSFC variability across five recordings within a day, in late middle-aged healthy participants. Brain regions RSFC variability is increasingly considered to be predictive of cognitive performance in aging (Garrett et al., 2011, Courtney & Hinault, 2021; Jauny et al., 2022; Hinault et al., 2021, 2023; Uddin et al., 2020; Kumral et al., 2020), reflecting the dynamic reorganization of brain regions RSFC. Furthermore, switching rate between different network communities have been associated to cognitive performance (Pedersen et al., 2018). Our results shed new light on a) how brain regions are integrated and recruited across the day in relation to their affiliated resting-state network and network communities, b) the associations of so-called daily dynamic networks' recruitment and integration with cognitive performance, and c) their associations with cognitive decline and with biological markers of Alzheimer Disease (AD).

### **4.1. Theta and gamma daily dynamic reorganization of DMN, SN and CEN**

We first showed that DMN, SN and CEN brain regions were more often recruited with regions belonging to the same network community than integrated with regions of other communities across the day, both in theta and gamma band. In other words, over the day, RSFC of brain regions tended to remain within the same community rather than to switch between communities. Previous study using a multilayer approach, on healthy young adults, compared brain networks dynamics between two sessions, i.e., morning and evening sessions, and showed higher integration than recruitment of brain networks for the evening session (Farahani et al., 2022). Our study seems to provide additional information about extended daily dynamics of RSFC brain networks as our multilayer take into account in order five different times of the day in a 20 hours timeframe. To our knowledge, our study is the first to investigate these daily dynamics in aging.

Daily dynamic recruitment of brain region over time indicated that RSFC reorganization, or RSFC variability, over the day was higher within the SN than the CEN and then the DMN. Previous studies showed that the SN is involved in regulating sleep and arousal, as RSFC alterations within the SN were reported in individuals with sleep disturbance (Ma et al., 2020, Khazaie et al., 2017). Thus, high RSFC reorganization within the SN might reflect its progressive implication in sleep onset during the day. Conversely, lower RSFC within the DMN during the day have been associated with lower maintenance of wakefulness and might reflect sleep pressure (Facer-Childs et al., 2019). Lower reorganization of DMN brain regions RSFC might reflect its lower implication as the day progresses toward sleep onset. Brain regions of the CEN exhibit an intermediate rate of RSFC reorganization across the day, in line with previous characterizing the CEN as the most stable resting-state network across the day (Blautzik et al., 2013). Finally, our results showed that daily dynamic integration of brain regions over time was higher for the DMN than for SN and CEN, indicating that over the day, brain regions RSFC reorganization in other network communities was higher for DMN brain regions than SN and CEN brain regions. This result is consistent with previous study in healthy young adults, showing that higher integration of DMN regions with other networks over the day is associated with deliberate mind-wandering and introspective processes (Golchert et al., 2017, Farahani et al., 2022). Taken together, our results highlight, for the first time, the daily dynamic recruitment and integration in the DMN, SN and CEN, which are known to play a key role in aging (La Corte et al., 2016).

#### **4.2.High daily theta SN, CEN and DMN dynamics are associated with better memory performance at baseline and lower longitudinal memory decline**

Our results reveal that higher daily dynamic integration of both SN and CEN brain regions, and higher daily dynamic recruitment of DMN brain regions, all in theta band, were associated with higher memory performance at baseline. This concerns the recognition memory score of the

MST, which has been shown to be a sensitive measure to detect subtle general cognitive decline in aging (Rizzolo et al., 2021, Pishdadian et al., 2020). Results concerning SN and CEN are in line with previous studies, showing increased integration of brain networks during aging, associated with similar cognitive performance as younger adults (Stanley et al., 2015, Droby et al., 2022, Jockwitz & Caspers, 2021). These positive associations with cognitive performance could reflect the adaptative changes of the reduced network segregation in older adults interpreted as a compensatory mechanism (Damoiseaux et al., 2017, Wig et al., 2017, Setton et al., 2022, Malagurski et al., 2020, Koen et al., 2019, He et al., 2020). Our results might thus indicate that increased between-network reorganization of SN and CEN brain regions RSCF during the day might be interpreted as reduced network segregation associated with preserved memory. These networks are reported to exhibit earlier functional changes in normal cognitive aging, compared to DMN, which has been associated with more sustained within-network functional connectivity (Oschmann et al., 2020). In fact, studies have shown the implication of the DMN functional connectivity in memory performance in aging (Ferreira et al., 2013). The DMN is the largest brain network, and is composed of critical hub regions involved in numerous mental states and cognitive processes. Aging induces important reorganization of the functional connectivity between these hub regions to compensate the loss of efficiency of these regions to maintain cognitive performance (Andrews Hanna et al., 2010, Ferreira et al., 2013). Taken together, our results suggest that daily dynamic integration of theta SN and CEN might reflect a beneficial ability of brain network to reorganize across the day with other networks to maintain cognitive performance. On the other hand, our results suggest that DMN brain regions remain functionally consistent across the day in healthy cognitive aging.

Higher daily dynamic integration of SN, CEN and DMN are also associated with lower memory decline after a 7 years follow-up. These results suggest that the daily reduction of functional segregation is associated with preserved cognitive performance across the years during healthy

aging. While no difference was observed between frequency bands, the association between daily dynamic of RSFC and memory performance exclusively involved theta rhythm phase synchrony. Theta rhythm has consistently been associated with memory (Fell and Axmacher, 2011), and enhanced theta resting-state synchrony has been linked to preserved memory performance in aging (Finnigan & Robertson, 2011). Taken together, our results suggest that in theta band, daily dynamic integration, which can be defined as the capacity of brain regions to reorganize their RSFC in large-scale networks during the day, is a predictive marker of healthy cognitive trajectories in aging, regardless of the network.

#### **4.3.High daily gamma SN and CEN dynamic integration are associated with low executive and attentional performance at baseline**

In contrast, higher daily dynamic integration of SN and CEN regions was associated with lower executive and attentional performance. Previous work suggested that increased integration of SN and CEN regions in aging, associated with lower performance than young adults, might reflect a loss of functional segregation and a maladaptive reorganization (Ng et al., 2016). This association was only observed in the gamma frequency band. Recent study reported that local gamma synchrony was associated with preserved cognitive performance while widespread gamma synchrony correlates with lower cognitive performance in tasks requiring high cognitive demand (Bakhtiari et al., 2023). In line with the neural dedifferentiation hypothesis (Malagurski et al., 2020), the loss of functional segregation over the day in the gamma band appear to be central in the loss of cognitive efficiency in aging.

#### **4.4.High daily gamma SN and CEN dynamic integration are associated with high early $\beta$ -amyloid burden rate**

In the gamma band only, we also observed that higher daily dynamic integration of SN and CEN regions was associated with higher early  $\beta$ -amyloid burden rate. This result can be linked

to recent findings showing increased widespread gamma connectivity in AD patients (Basar et al., 2016). Considerable evidence suggests amyloid deposition precedes declines in cognition and may be the initiator in a cascade of events that indirectly leads to age-related cognitive decline (Rodrigue et al., 2009). Moreover, recent studies showed that the presence of  $\beta$ -amyloid proteins in their early deposition sites might disrupt the functional connectivity between large-scale networks, in particular the inter-connectivity of SN with other regions before the spread of the pathology that occurs later (Guzman-Vélèz et al., 2022). This finding is also consistent with the negative association of changes in the gamma bands and cognitive performance detailed above, and with the interpretation of a maladaptive reorganization. The field of clinical neuroscience of ageing is increasingly focused on targeting the earliest signs of neuropathological markers in the absence of AD cognitive symptoms, in order to predict both the onset and progression of AD in very early stages (Spinelli et al., 2022). We here provide arguments to consider daily dynamic integration of SN and CEN in gamma band as a marker of the progression of  $\beta$ -amyloid deposition.

#### **4.5.Limits and perspectives**

These findings are constrained by methodological limitations. First, our results were obtained from healthy middle-aged to older participants whose global cognitive performance is in the upper average range. Therefore, the present results could differ in individuals aged 70 and above. Furthermore, the study did not include a group of young adults, so we were not able to assess group differences relative to younger participants to determine the age-specificity of our results. However, these two limitations can be lowered by the longitudinal design of our study, which account for individuals' cognitive performance seven years after baseline, providing critical information about their cognitive trajectories and thus providing cognitive data of an older age-rank. Finally, two-minutes of EEG resting-state recording might not be considered to be enough to optimally characterize the ongoing brain state, considering the loss of information

due to signal preprocessing. However, recent studies showed that resting-state brain activity enable the differentiation of individuals from brain recordings as short as 30 seconds robustly in different recordings performed over time, ushering the notion of neural fingerprint (Castanheira and al., 2021). Notwithstanding, our study is the first to investigate daily dynamics of brain networks using a temporal multilayer approach and EEG time-frequency RSFC measures in aging. Taking into account the complexity of functional network interactions as well as the five recordings in a chronological order, our results might indicate that daily dynamic integration of brain networks, and their associations with cognitive maintenance of decline, are distinct between theta and gamma bands.

## 5. CONCLUSION

RSFC variability, long considered as noise, is now considered as a key marker of age-related cognitive variability in several BOLD signal MRI studies (Garrett et al., 2011) contrasting to the small number of EEG studies in this field. Moreover, no study accounted for the daily dynamics of brain networks in aging, while it is acknowledged that brain is biological system modulated by circadian rhythmicity. Here, we reported pattern of daily dynamic of SN, CEN, DMN brain regions associated with cognitive performance, individuals' cognitive trajectories and pathological markers, which differ when considering theta or gamma band, suggesting that these two rhythms have specific and opposite roles in cognitive functioning and AD markers progression. Indeed, while RSFC patterns were positively associated with cognition in the theta band, they were associated with decline and AD markers in the gamma bands. Importantly, network reorganization occurring over the course of a day may reflect what happens over the span of years: brain networks' ability to reorganize in response to cognitive demands, such as staying awake can be compared to the networks' capacity to adapt to age-related changes, which refers to the reduced segregation of network functional connectivity, assumed to be a hallmark pattern of aging (Malagurski et al., 2020). Moreover, we showed that

CEN, DMN, and SN RSFC dynamics, increasingly studied within the triple network model (Menon, 2011, 2023) to understand age-related changes, can also be investigated over the course of the day to further understand age-related changes. We here provide argument to consider daily variability of brain networks, in terms of daily RSFC reorganization of brain regions, as a potential marker of cognitive functioning in aging with a predictive value on individuals' cognitive trajectories. Temporal multilayer network using EEG time-frequency data seem to be a valuable approach to understand subtle changes of brain dynamics long before cognitive changes in aging.

## **DISCLOSURE STATEMENT**

The authors have no actual or potential conflicts of interest.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This research was not preregistered and did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for profit sectors. Data collection and sharing for this project were provided by the GIGA-CRC in vivo Imaging. Data access can be provided upon reasonable request. This project has not been preregistered. Funding for this project was provided by Fonds National de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS, FRSM 3.4516.11, EOS Project MEMODYN No. 30446199; Belgium), the Wallonia-Brussels Federation (Grant for Concerted Research Actions—SLEEPDEM), University of Liège, Fondation Simone et Pierre Clerdent, European Regional Development Fund (ERDF, Radiomed Project).

**REFERENCES**

- Anderson, N. D., & Craik, F. I. M. (2017). 50 Years of Cognitive Aging Theory. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(1), 1–6. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw108>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J., Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeachor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ... Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, 85, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Bakhtiari, A., Petersen, J., Urdanibia-Centelles, O., Ghazi, M. M., Fagerlund, B., Mortensen, E. L., ... & Benedek, K. (2023). Power and distribution of evoked gamma oscillations in brain aging and cognitive performance. *GeroScience*, 45(3), 1523-1538.
- Başar, E., & Düzgün, A. (2016). How is the brain working? *International Journal of Psychophysiology*, 103, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.007>
- Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Porter, M. A., Mucha, P. J., Carlson, J. M., & Grafton, S. T. (2011). Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(18), 7641-7646.
- Bassett, D. S., Yang, M., Wymbs, N. F., & Grafton, S. T. (2015). Learning-induced autonomy of sensorimotor systems. *Nature Neuroscience*, 18(5), 744–751. <https://doi.org/10.1038/nn.3993>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>

- Blautzik, J., Vetter, C., Peres, I., Gutyrchik, E., Keeser, D., Berman, A., Kirsch, V., Mueller, S., Pöppel, E., Reiser, M., Roenneberg, T., & Meindl, T. (2013). Classifying fMRI-derived resting-state connectivity patterns according to their daily rhythmicity. *NeuroImage*, *71*, 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.010>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: The cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Calhoun, V. D., Miller, R., Pearlson, G., & Adalı, T. (2014). The Chronnectome: Time-Varying Connectivity Networks as the Next Frontier in fMRI Data Discovery. *Neuron*, *84*(2), 262–274. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.015>
- Canal-Garcia, A., Veréb, D., Mijalkov, M., Westman, E., Volpe, G., Pereira, J. B., & For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Dynamic multilayer functional connectivity detects preclinical and clinical Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, bhad542. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad542>
- Chan, M. Y., Alhazmi, F. H., Park, D. C., Savalia, N. K., & Wig, G. S. (2017). Resting-State Network Topology Differentiates Task Signals across the Adult Life Span. *The Journal of Neuroscience*, *37*(10), 2734–2745. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-16.2017>
- Chylinski, D. O., Van Egroo, M., Narbutas, J., Grignard, M., Koshmanova, E., Berthomier, C., Berthomier, P., Brandewinder, M., Salmon, E., Bahri, M. A., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Maquet, P., Muto, V., & Vandewalle, G. (2021). Heterogeneity in the links between sleep arousals, amyloid- $\beta$ , and cognition. *JCI Insight*, *6*(24), e152858. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152858>
- Chylinski, D., Van Egroo, M., Narbutas, J., Muto, V., Bahri, M. A., Berthomier, C., Salmon, E., Bastin, C., Phillips, C., Collette, F., Maquet, P., Carrier, J., Lina, J.-M., & Vandewalle, G.

- (2022). Timely coupling of sleep spindles and slow waves linked to early amyloid- $\beta$  burden and predicts memory decline. *eLife*, *11*, e78191. <https://doi.org/10.7554/eLife.78191>
- Courtney, S. M., & Hinault, T. (2021). When the time is right: Temporal dynamics of brain activity in healthy aging and dementia. *Progress in Neurobiology*, *203*, 102076. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102076>
- Da Silva Castanheira, J., Orozco Perez, H. D., Misic, B., & Baillet, S. (2021). Brief segments of neurophysiological activity enable individual differentiation. *Nature Communications*, *12*(1), 5713. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25895-8>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*, *160*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Droby, A., Varangis, E., Habeck, C., Hausdorff, J. M., Stern, Y., Mirelman, A., & Maidan, I. (2022). Effects of aging on cognitive and brain inter-network integration patterns underlying usual and dual-task gait performance. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 956744.
- Facer-Childs, E. R., Campos, B. M., Middleton, B., Skene, D. J., & Bagshaw, A. P. (2019). Circadian phenotype impacts the brain's resting-state functional connectivity, attentional performance, and sleepiness. *Sleep*, *42*(5), zsz033. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz033>
- Farahani, F. V., Karwowski, W., D'Esposito, M., Betzel, R. F., Douglas, P. K., Sobczak, A. M., Bohaterewicz, B., Marek, T., & Fafrowicz, M. (2022). Diurnal variations of resting-state fMRI data: A graph-based analysis. *NeuroImage*, *256*, 119246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119246>

- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(2), 105–118. <https://doi.org/10.1038/nrn2979>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, *62*(2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Gaggioni, G., Ly, J. Q. M., Muto, V., Chellappa, S. L., Jaspar, M., Meyer, C., Delfosse, T., Vanvinckenroye, A., Dumont, R., Coppieters 'T Wallant, D., Berthomier, C., Narbutas, J., Van Egroo, M., Luxen, A., Salmon, E., Collette, F., Phillips, C., Schmidt, C., & Vandewalle, G. (2019). Age-related decrease in cortical excitability circadian variations during sleep loss and its links with cognition. *Neurobiology of Aging*, *78*, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.004>
- Garrett, D. D., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2011). The Importance of Being Variable. *The Journal of Neuroscience*, *31*(12), 4496–4503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5641-10.2011>
- Golchert, J., Smallwood, J., Jefferies, E., Seli, P., Huntenburg, J. M., Liem, F., Lauckner, M. E., Oligschläger, S., Bernhardt, B. C., Villringer, A., & Margulies, D. S. (2017). Individual variation in intentionality in the mind-wandering state is reflected in the integration of the default-mode, fronto-parietal, and limbic networks. *NeuroImage*, *146*, 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.025>
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: Opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine*, *9*(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-9-45>

- Gómez, E., Canal-Garcia, A., Chang, Y-W., Zhao, H., Zufiria Gerbolés, B., Véreb, D., Westman, E., Mijalkov, M., Pereira, J.B., Volpe, G. BRAPH 2: a software for brain connectivity analysis with multilayer graphs and deep learning. 2022. In: <https://github.com/softmatterlab/BRAPH-2-Matlab/releases/tag/2.0.0.a3>
- Guzmán-Vélez, E., Diez, I., Schoemaker, D., Pardilla-Delgado, E., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Lopera, F., Sepulcre, J., & Quiroz, Y. T. (2022). Amyloid- $\beta$  and tau pathologies relate to distinctive brain dysconnectomics in preclinical autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(15), e2113641119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113641119>
- He, L., Wang, X., Zhuang, K., & Qiu, J. (2020). Decreased Dynamic Segregation but Increased Dynamic Integration of the Resting-state Functional Networks During Normal Aging. *Neuroscience*, *437*, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.030>
- Hinault, T., Mijalkov, M., Pereira, J. B., Volpe, G., Bakke, A., & Courtney, S. M. (2021). Age-related differences in network structure and dynamic synchrony of cognitive control. *NeuroImage*, *236*, 118070. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118070>
- Hinault, T., Baillet, S., & Courtney, S. M. (2023). Age-related changes of deep-brain neurophysiological activity. *Cerebral Cortex*, *33*(7), 3960-3968. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac319>
- Jauny, G., Eustache, F., & Hinault, T. (2022). Connectivity dynamics and cognitive variability during aging. *Neurobiology of Aging*, *118*, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.07.001>
- Jensen, O., Gips, B., Bergmann, T. O., & Bonnefond, M. (2014). Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends in Neurosciences*, *37*(7), 357–369. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.04.001>

- Jockwitz, C., & Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging—Differential insights from studies across the lifespan vs. Amongst the old. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 473(5), 793–803. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02520-7>
- Khazaie, H., Veronese, M., Noori, K., Emamian, F., Zarei, M., Ashkan, K., Leschziner, G. D., Eickhoff, C. R., Eickhoff, S. B., Morrell, M. J., Osorio, R. S., Spiegelhalder, K., Tahmasian, M., & Rosenzweig, I. (2017). Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.013>
- Koen, J. D., & Rugg, M. D. (2019). Neural Dedifferentiation in the Aging Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(7), 547–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.04.012>
- Kumral, D., Şansal, F., Cesnaite, E., Mahjoory, K., Al, E., Gaebler, M., Nikulin, V. V., & Villringer, A. (2020). BOLD and EEG signal variability at rest differently relate to aging in the human brain. *NeuroImage*, 207, 116373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116373>
- La Corte, V., & Piolino, P. (2016). Episodic foresight in normal cognitive and pathological aging. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 14(1), 58–66. <https://doi.org/10.1684/pnv.2016.0594>
- Lehnertz, K., Rings, T., & Bröhl, T. (2021). Time in Brain: How Biological Rhythms Impact on EEG Signals and on EEG-Derived Brain Networks. *Frontiers in Network Physiology*, 1, 755016. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2021.755016>
- Ly, J. Q. M., Gaggioni, G., Chellappa, S. L., Papachilleos, S., Brzozowski, A., Borsu, C., Rosanova, M., Sarasso, S., Middleton, B., Luxen, A., Archer, S. N., Phillips, C., Dijk, D.-J., Maquet, P., Massimini, M., & Vandewalle, G. (2016). Circadian regulation of human cortical excitability. *Nature Communications*, 7(1), 11828. <https://doi.org/10.1038/ncomms11828>
- Ma, J., Kim, M., Kim, J., Hong, G., Namgung, E., Park, S., Lim, S. M., Lyoo, I. K., & Yoon, S. (2020). Decreased functional connectivity within the salience network after two-week morning

bright light exposure in individuals with sleep disturbances: A preliminary randomized controlled trial. *Sleep Medicine*, 74, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.009>

Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2020). Longitudinal functional brain network reconfiguration in healthy aging. *Human Brain Mapping*, 41(17), 4829–4845. <https://doi.org/10.1002/hbm.25161>

Mattar, M. G., Cole, M. W., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2015). A Functional Cartography of Cognitive Systems. *PLOS Computational Biology*, 11(12), e1004533. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004533>

Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences*, 15(10), 483-506.

Mijalkov, M., Kakaei, E., Pereira, J. B., Westman, E., Volpe, G., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PLOS ONE*, 12(8), e0178798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178798>

Miraglia, F., Vecchio, F., & Rossini, P. M. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, 317, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.057>

Mucha, P. J., Richardson, T., Macon, K., Porter, M. A., & Onnela, J.-P. (2010). Community Structure in Time-Dependent, Multiscale, and Multiplex Networks. *Science*, 328(5980), 876–878. <https://doi.org/10.1126/science.1184819>

Munn, R. G. K., Hardcastle, K., Porter, B., & Bilkey, D. (2017). Circadian-scale periodic bursts in theta and gamma-band coherence between hippocampus, cingulate and insular cortices. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 3, 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.04.001>

Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Bahri, M. A., Koshmanova, E., Talwar, P., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Luxen, A., Balteau, E., Phillips, C., Maquet, P., Salmon, E., Bastin, C.,

- Vandewalle, G., & Collette, F. (2021). Associations Between Cognitive Complaints, Memory Performance, Mood, and Amyloid- $\beta$  Accumulation in Healthy Amyloid Negative Late-Midlife Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(1), 127–141. <https://doi.org/10.3233/JAD-210332>
- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: A longitudinal study. *NeuroImage*, 133, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.029>
- Orban, C., Kong, R., Li, J., Chee, M. W. L., & Yeo, B. T. T. (2020). Time of day is associated with paradoxical reductions in global signal fluctuation and functional connectivity. *PLOS Biology*, 18(2), e3000602. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000602>
- Oschmann, M., Gawryluk, J. R., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). A Longitudinal Study of Changes in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Functional Connectivity Networks During Healthy Aging. *Brain Connectivity*, 10(7), 377–384. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0724>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49–65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Pedersen, M., Zalesky, A., Omidvarnia, A., & Jackson, G. D. (2018). Multilayer network switching rate predicts brain performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(52), 13376–13381. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814785115>
- Pishdadian, S., Hoang, N. V., Baker, S., Moscovitch, M., & Rosenbaum, R. S. (2020). Not only memory: Investigating the sensitivity and specificity of the Mnemonic Similarity Task in older adults. *Neuropsychologia*, 149, 107670. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107670>

- Puxeddu, M. G., Faskowitz, J., Betzel, R. F., Petti, M., Astolfi, L., & Sporns, O. (2020). The modular organization of brain cortical connectivity across the human lifespan. *NeuroImage*, 218, 116974. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116974>
- Rizzolo, L., Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Besson, G., Baillet, M., Ali Bahri, M., Salmon, E., Maquet, P., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021). Relationship between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging. *Brain and Cognition*, 148, 105680. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105680>
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Park, D. C. (2009). Beta-Amyloid Deposition and the Aging Brain. *Neuropsychology Review*, 19(4), 436–450. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9118-x>
- Schmidt, C., Peigneux, P., & Cajochen, C. (2012). Age-Related Changes in Sleep and Circadian Rhythms: Impact on Cognitive Performance and Underlying Neuroanatomical Networks. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00118>
- Setton, R., Mwilambwe-Tshilobo, L., Girn, M., Lockrow, A. W., Baracchini, G., Hughes, C., Lowe, A. J., Cassidy, B. N., Li, J., Luh, W.-M., Bzdok, D., Leahy, R. M., Ge, T., Margulies, D. S., Misic, B., Bernhardt, B. C., Stevens, W. D., De Brigard, F., Kundu, P., ... Spreng, R. N. (2022). Age differences in the functional architecture of the human brain. *Cerebral Cortex*, 33(1), 114–134. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac056>
- Snipes, S., Krugliakova, E., Meier, E., & Huber, R. (2022). The Theta Paradox: 4-8 Hz EEG Oscillations Reflect Both Sleep Pressure and Cognitive Control. *The Journal of Neuroscience*, 42(45), 8569–8586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1063-22.2022>
- Spinelli, G., Bakardjian, H., Schwartz, D., Potier, M.-C., Habert, M.-O., Levy, M., Dubois, B., & George, N. (2022). Theta band-power shapes amyloid-driven longitudinal EEG changes in pre-clinical Alzheimer's Disease. <https://doi.org/10.1101/2022.02.04.479130>
- Sporns, O. (2011). *Networks of the brain*. MIT Press.

- Sporns, O. (2018). Graph theory methods: Applications in brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(2), 111–121. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/osporns>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Stanley, M. L., Simpson, S. L., Dagenbach, D., Lyday, R. G., Burdette, J. H., & Laurienti, P. J. (2015). Changes in brain network efficiency and working memory performance in aging. *PLoS One*, 10(4), e0123950.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Toppi, J., Astolfi, L., Riseti, M., Anzolin, A., Kober, S. E., Wood, G., & Mattia, D. (2018). Different Topological Properties of EEG-Derived Networks Describe Working Memory Phases as Revealed by Graph Theoretical Analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 637. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00637>
- Uddin, L. Q. (2020). Bring the Noise: Reconceptualizing Spontaneous Neural Activity. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(9), 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003>
- Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topography*, 32(6), 926–942. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>

- Van Egroo, M., Chylinski, D., Narbutas, J., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Marzoli, D., Cardone, P., Vandeleene, N., Grignard, M., Luxen, A., Salmon, E., Lambert, C., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Maquet, P., Bahri, M. A., Balteau, E., & Vandewalle, G. (2021). Early brainstem [18F]THK5351 uptake is linked to cortical hyperexcitability in healthy aging. *JCI Insight*, 6(2), e142514. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142514>
- Van Egroo, M., Narbutas, J., Chylinski, D., Villar González, P., Ghaemmaghami, P., Muto, V., Schmidt, C., Gaggioni, G., Besson, G., Pépin, X., Tezel, E., Marzoli, D., Le Goff, C., Cavalier, E., Luxen, A., Salmon, E., Maquet, P., Bahri, M. A., Phillips, C., ... Vandewalle, G. (2019). Preserved wake-dependent cortical excitability dynamics predict cognitive fitness beyond age-related brain alterations. *Communications Biology*, 2(1), 449. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0693-y>
- Varangis, E., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2019). The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 234. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234>
- Wig, G. S. (2017). Segregated Systems of Human Brain Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(12), 981–996. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.09.006>

## CHAPITRE 6 : DISCUSSION GENERALE

### 1. Rappel du cadre théorique et des principaux objectifs

Dans le champ du vieillissement cognitif, les recherches visent à comprendre pourquoi certains individus maintiennent un bon fonctionnement tandis que d'autres présentent un déclin plus ou moins marqué avec l'avancée en âge. Les études ont en effet montré qu'en comparaison avec la population de jeunes adultes, l'hétérogénéité des performances cognitives est plus marquée dans la population âgée (Nyberg et al., 2012 ; Turrini et al., 2023). Ces changements cognitifs ont été associés à de nombreux changements cérébraux liés à l'âge, qui se caractérisent essentiellement par une perte d'efficacité des réseaux cérébraux ainsi qu'une baisse de l'intégrité structurelle. Des modèles neurocognitifs ont été élaborés pour expliquer le lien entre ces changements cognitifs et cérébraux. Nous avons abordé notamment le modèle de la différenciation neuronale qui indique que le déclin des fonctions cognitives est induit par une diminution de la spécialisation fonctionnelle des réseaux cérébraux qui leur sont associés. Le modèle STAC propose quant à lui que les adultes âgés activent des réseaux neuronaux alternatifs pour compenser la perte d'efficacité de ces réseaux cérébraux différenciés et maintenir ainsi de bonnes capacités cognitives. Cependant, nous avons mis en avant que ces modèles neurocognitifs ont été construits à partir d'études en IRMf, dont la résolution temporelle est faible, ce qui ne rend pas compte du déroulement temporel des patterns d'activité cérébrale associés au vieillissement cognitif. Nous avons vu que l'utilisation de l'EEG, notamment l'analyse du signal en temps-fréquence, permet d'enregistrer avec une haute résolution temporelle la rythmicité spontanée de la communication entre régions cérébrales distantes. Des études récentes indiquent que le déroulement temporel de l'activité cérébrale enregistré via l'EEG, semble être un marqueur important des changements cognitifs liés à l'âge, et serait altéré bien avant les atteintes observées en IRM (Courtney et Hinault, 2021).

## DISCUSSION

De plus, la dynamique temporelle de l'activité cérébrale serait évaluée d'une manière plus précise par la mesure des fluctuations de l'activité des réseaux cérébraux au repos, qui constituent un meilleur indicateur des performances cognitives que la moyenne globale de l'activité cérébrale (Uddin et al., 2020 ; pour revue voir Waschke et al., 2021). En effet, nous avons vu que l'activité des réseaux cérébraux au repos n'est pas statique au cours de l'enregistrement, elle fluctue, du fait de la réorganisation constante de la connectivité fonctionnelle des régions cérébrales au cours du temps. Les fluctuations globales de l'activité des réseaux au repos tendent à diminuer au cours du vieillissement, ce qui serait associé au déclin des performances cognitives (Garrett et al., 2011). En étudiant les dynamiques de connectivité fonctionnelle au cours de l'enregistrement, nous avons vu que le vieillissement cognitif est associé à une augmentation de l'intégration dynamique (connectivité inter-réseaux) et à une réduction de la ségrégation dynamique (connectivité intra-réseau) des réseaux cérébraux au repos pendant l'enregistrement (He et al., 2020). Notons que ces mesures de connectivité fonctionnelle dynamique n'ont pas été associées à la cognition, ce qui ne permet pas de déterminer si elles reflètent un processus compensatoire ou de différenciation lié à l'âge.

Cependant, l'activité cérébrale fluctue également sur une échelle de temps plus longue, celle de la journée, mais la manière dont ces fluctuations journalières sont associées aux performances cognitives des individus âgés reste méconnue. L'objectif général de cette thèse est d'étudier les fluctuations journalières globales et dynamiques de l'activité des réseaux cérébraux au repos des adultes âgés, à l'aide d'imagerie à haute résolution temporelle, et de préciser leur rôle dans les trajectoires cognitives au cours du vieillissement normal.

## 2. Synthèse des principaux résultats

### 2.2. Etude 1 : Fluctuations journalières globales et vieillissement cognitif normal

Le premier travail de cette thèse avait pour objectif d'évaluer le lien entre le niveau de fluctuations journalières global de la synchronisation de phase des rythmes cérébraux des réseaux au repos, via cinq enregistrements EEG, et les performances cognitives des adultes âgés. Cette première étude a permis de mettre en évidence que :

- (1) Le taux de fluctuations global journalier augmente dans la bande de fréquence thêta et diminue dans la bande de fréquence gamma.
- (2) A l'échelle de la journée, les participants dont le niveau de fluctuations globales journalières dans la bande de fréquence thêta est le plus élevé présentent de moins bonnes performances en mémoire épisodique visuelle (évaluée par le test *Mnemonic Similarity Test* ; MST) et un taux plus élevé de protéines tau (mesuré dans les régions de dépôt aux stades précoces définis par Braak et Braak, 1991).
- (3) En revanche, les participants dont le niveau de fluctuations globales journalières dans la bande de fréquence gamma est le plus élevé présentent un meilleur fonctionnement exécutif (mesuré par le score composite exécutif global) et à un taux de protéines  $\beta$ -amyloïde plus faible (mesuré dans les régions de dépôt aux stades précoces définis par Braak et Braak, 1991).

Cela suggère que les fluctuations rythmiques thêta et gamma ont des rôles spécifiques et opposés dans le fonctionnement cognitif et dans la progression des marqueurs pathologiques. Ces fluctuations globales journalières dans les bandes thêta et gamma, qui semblent jouer un rôle dans la cognition, ont été mesurées exclusivement entre des régions appartenant à l'inter-réseau SN-CEN. Nos analyses ont été ajustées en fonction de l'épaisseur corticale des individus,

## DISCUSSION

ce qui suggère que les fluctuations globales journalières des rythmes thêta et gamma pourraient constituer un marqueur électrophysiologique précoce du vieillissement cognitif et du dépôt des protéines  $\beta$ -amyloïde et de tau, qui précèdent les changements structurels liés à l'âge.

### **2.3. Etude 2 : Dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle et vieillissement cognitif normal**

Dans le second travail de thèse, nous avons voulu spécifier les dynamiques de connectivité fonctionnelle inter- et intra-réseau au cours de la journée, autrement dit les dynamiques de la réorganisation fonctionnelle journalière, sous-jacente aux fluctuations globales journalières de l'activité cérébrale. Dans la première étude, le taux de fluctuations global des réseaux a été calculé en moyennant le taux de fluctuations global des couplages dont le niveau de fluctuation différait significativement entre le début et la fin de la journée. Afin de tenir compte de l'ensemble des régions qui composent les réseaux cérébraux au repos, sans sélection a priori, et préciser les dynamiques de ségrégation et d'intégration des réseaux cérébraux au repos au cours de la journée, nous avons construit une modélisation en réseau multicouche, issu de la théorie des graphes, intégrant le même set de données EEG. Ces mesures des dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos ont été associées aux performances des adultes âgés évaluées au moment de l'expérimentation ainsi qu'à leurs trajectoires cognitives après un suivi longitudinal de sept ans. A notre connaissance, cette étude est la première à mesurer les dynamiques journalières de ségrégation et d'intégration fonctionnelles à partir de données EEG d'adultes âgés, et à les associer à des données cognitives longitudinales et métaboliques.

(1) Nos résultats ont révélé des dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle du DMN, du SN et du CEN similaires dans les bandes de fréquence thêta et gamma. Au cours de la journée, le DMN, le SN et le CEN présentent des niveaux de recrutement dynamiques,

## DISCUSSION

significativement supérieurs aux niveaux d'intégration dynamiques, à la fois dans la bande thêta et dans la bande gamma. En d'autres termes, au cours de la journée, les régions cérébrales ont tendance à réaliser des connexions avec des régions appartenant à la même communauté plutôt qu'à changer de communauté.

- (2) Nous avons constaté que les dynamiques journalières d'intégration et de ségrégation des réseaux au repos SN, CEN et DMN sont associées, de manières distinctes, aux données cognitives et aux marqueurs métaboliques, en fonction de la bande de fréquence thêta et gamma considérée. Dans la bande de fréquence thêta, plus la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN reste stable au cours de la journée (niveau élevé d'intégration dynamique), meilleures sont les performances mnésiques en ligne de base et moins elles déclinent après un suivi longitudinal de sept ans. A l'inverse, les participants dont la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN fluctue le plus au cours de la journée (niveau faible d'intégration dynamique) présentent des performances mnésiques inférieures et un déclin mnésique ultérieur plus marqué. Concernant le DMN, ces associations avec la cognition vont dans le même sens, à la fois pour sa connectivité dynamique intra et inter-réseaux. En effet, dans la bande de fréquence thêta, plus la connectivité à la fois inter- et intra-réseaux du DMN reste stable au cours de la journée (niveau élevé d'intégration et de ségrégation dynamique), meilleures sont les performances mnésiques en ligne de base et moins elles déclinent après un suivi longitudinal de sept ans.

En revanche, dans la bande de fréquence gamma, plus la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN reste stable au cours de la journée (niveau élevé d'intégration dynamique), plus les performances exécutives et attentionnelles sont faibles en ligne de base. A l'inverse, les participants dont la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN fluctue le plus au cours de la journée (niveau faible d'intégration dynamique) présentent les performances exécutives et attentionnelles les plus élevées. Cependant, les mesures dynamiques de connectivité

## DISCUSSION

fonctionnelle dans la bande de fréquence gamma ne semblent pas associées aux changements cognitifs ultérieurs mesurés par les différents scores de déclin cognitifs. Ces résultats vont dans le sens des résultats de la première étude (Bennis et al., 2024), indiquant qu'un taux de fluctuation global journalier de la synchronisation fonctionnelle de régions de l'inter-réseau SN-CEN, est négativement associé aux performances mnésiques en ligne de base pour la bande de fréquence thêta, et positivement associé aux performances exécutives pour la bande de fréquence gamma. En tenant compte de l'ensemble des réseaux sans sélection préalable, l'approche multicouche nous permet de confirmer ces résultats globaux et de préciser les dynamiques journalières de connectivité inter et intra-réseaux sous-jacentes, prédictives des trajectoires cognitives individuelles.

- (3) Nous avons également observé que, dans la bande de fréquence gamma, le niveau d'intégration dynamique journalier du SN et du CEN est positivement corrélé au taux de dépôt précoce de protéines  $\beta$ -amyloïde. Une synchronisation fonctionnelle inter-réseaux qui fluctue peu dans cette bande de fréquence semble être associée à la présence de ce marqueur pathologique mesuré dans des sites de dépôt précoce.

Les résultats de ces travaux de thèse soulèvent plusieurs points de discussion que nous aborderons dans les deux sections suivantes. Dans la première section, nous discuterons l'intérêt de prendre en compte les dynamiques des réseaux cérébraux au repos à différentes échelles temporelles, pour mieux comprendre les changements fins des processus cognitifs au cours du vieillissement normal. Dans une seconde partie, nous discuterons plus particulièrement les apports de la technique EEG dans l'évaluation clinique des changements cognitifs liés à l'âge.

### **3. Dynamiques temporelles des réseaux cérébraux au repos dans le vieillissement cognitif normal**

#### **3.1. Dynamiques journalières de rythmes cérébraux thêta et gamma**

##### 3.1.1. Fluctuations globales des rythmes cérébraux au cours de la journée

Comme nous l'avons introduit dans le cadre théorique, l'EEG permet de quantifier l'activité cérébrale en rythmes cérébraux, du plus lent au plus rapide : delta, thêta, alpha, bêta et gamma (Buzsáki, 2006 ; Mazaheri et al., 2018). Dans la lignée des travaux montrant que les fluctuations de l'activité cérébrales sont essentielles au fonctionnement cérébral (Uddin et al., 2020 ; Waschke et al., 2021), nous voulions étudier la manière dont la synchronisation de ces rythmes fluctue au cours de la journée chez des individus âgés. En effet, nous avons vu que l'activité cérébrale est influencée par les rythmes circadiens, qui régissent la bascule entre un maintien d'éveil permettant le fonctionnement cognitif pendant la journée, et la mise en place du sommeil en fin de journée (Gaggioni et al., 2019 ; Ly et al., 2016 ; Lehnertz et al., 2021). Dans notre première étude, nous avons identifié que seule la synchronisation des rythmes thêta et gamma fluctue à des niveaux différents entre le début et la fin de la journée. Les fluctuations thêta augmentent au cours de la journée avec un pic à huit heures du soir, avant de présenter une diminution, tandis que les fluctuations gamma montrent le pattern inverse. Ces résultats semblent cohérents avec la littérature existante, indiquant que ces deux rythmes varient en fonction de la rythmicité circadienne, tel que le rythme lent thêta augmente, tandis que les rythmes rapides gamma diminuent (Munn et al., 2017). Cela reflèterait le ralentissement de l'activité cérébrale au cours de la journée, interprété comme une accumulation du besoin de sommeil (Snipes et al., 2022). Pour rappel, les fluctuations de la synchronisation cérébrale, anciennement considérées comme du bruit de fond, sont maintenant considérées comme un indicateur d'un fonctionnement cérébral préservé, et reflèteraient l'efficacité des réseaux cérébraux à s'adapter aux demandes de l'environnement (Uddin et al., 2020). L'augmentation

## DISCUSSION

des fluctuations lentes de l'activité cérébrale au cours de la journée pourrait être interprétée comme une baisse d'efficacité des réseaux cérébraux au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'heure du coucher. De manière intéressante, nos résultats semblent montrer que le niveau de fluctuations de ces rythmes thêta et gamma suit la même organisation temporelle que leur synchronisation moyenne, avec un pic de fluctuations à huit heures. Comme nous l'avons présenté en partie théorique (voir chapitre 3, 2.3.2), les rythmes circadiens sont régis par deux hormones, régulées par les noyaux suprachiasmatiques selon le niveau de lumière perçue : la mélatonine sécrétée en début de soirée pour favoriser le sommeil et le cortisol sécrété le matin, à la levée du jour, pour favoriser l'éveil (Lehnertz, Rings & Bröhl, 2021). Nos résultats semblent indiquer que les fluctuations des rythmes thêta et gamma sont sensibles à ces changements hormonaux circadiens, le pic observé à huit heures pourrait refléter le moment de bascule vers la mise en place du sommeil en fin de journée induit par la production de mélatonine.

De plus, nous pouvons rappeler que les rythmes lents thêta et les rythmes rapides gamma sont impliqués dans différents processus cognitifs. Le rythme thêta est souvent associé à la mémoire de travail, à l'attention et à la mémoire épisodique. Il est particulièrement enregistré lors de tâches d'attention soutenue et lors de l'encodage et de la récupération d'informations en mémoire (Klimesh, 1999 ; Liebe et al., 2012 ; Albouy et al., 2017). De son côté, le rythme gamma est crucial pour l'intégration des informations sensorielles perçues et joue un rôle dans l'allocation des ressources attentionnelles au cours de tâches de mémoire de travail (Fries et al., 2015 ; Lundqvist et al., 2018 ; Missonnier et al., 2010). Or, les fonctions cognitives associées à ces rythmes fluctuent également au cours de la journée. Les performances sont élevées au cours de la journée pour répondre réactivement aux sollicitations de l'environnement, et diminuent à l'arrivée de la nuit avec l'installation de la fatigue, au moment de la bascule veille-sommeil (Valdez, Ramirez & Garcia, 2019 ; Schmidt et al., 2007, 2012 ; Waterhouse et al., 2010). Ainsi,

## DISCUSSION

nos résultats semblent préciser les dynamiques journalières des rythmes thêta et gamma, qui sont associés à la plasticité adaptative du fonctionnement cognitif à l'échelle de la journée.

Cette interprétation est étayée par les résultats d'une étude menée en IRMf auprès de jeunes adultes, montrant un ralentissement des fluctuations globales du signal BOLD au cours de la journée, que les auteurs ont interprété comme une diminution de la connectivité fonctionnelle (Orban et al., 2020). Notre étude semble indiquer que l'organisation journalière des fluctuations globales de l'activité cérébrale des adultes âgés est similaire à celle des jeunes adultes. Cependant, pour pouvoir vérifier l'hypothèse de Orban et al. (2020) d'une réduction de la connectivité fonctionnelle au cours de la journée, les mesures de fluctuations globales journalières des rythmes ne suffisent pas. Nous avons alors adopté une méthodologie différente pour mesurer les dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux, sous-jacente aux fluctuations globales de ces réseaux observées dans la première étude.

Néanmoins, nous pouvons également nous questionner sur le fait que nos résultats ne révèlent pas de fluctuations journalières de la synchronisation du rythme delta. En effet, comme nous l'avons introduit (voir chapitre 2.3), la synchronisation du rythme delta augmente au cours du vieillissement et a été largement associée dans la littérature aux changements cognitifs liés à l'âge (Babiloni et al., 2020). De manière générale, le rythme delta est associé à un effet facilitateur ou inhibiteur lors du traitement de l'information (Lakatos et al., 2005, 2008). Une augmentation de la variabilité du rythme delta au cours du vieillissement a été associée à de moins bonnes performances cognitives (Jauny et al., 2022). Dans notre étude, l'observation d'une synchronisation delta stable au cours de la journée pourrait suggérer une implication constante de ce rythme pour maintenir un bon niveau de traitement de l'information au cours de la journée, contrairement aux rythmes thêta et gamma qui sont eux impliqués dans des fonctions cognitives qui fluctuent au cours de la journée selon une rythmicité circadienne. Le

## DISCUSSION

rythme delta serait davantage lié à la régulation de l'état de repos, indépendamment des processus cognitifs dynamiques, et varierait donc moins selon le moment de la journée (Lee & Dan, 2012).

### 3.1.2. Le chronnectome au cours de la journée

Nous avons vu que le cerveau est fréquemment modélisé en théorie des graphes comme un ensemble de régions cérébrales (ou nœuds), reliées entre elles par des connexions fonctionnelles (ou arêtes), ce qui permet d'identifier des réseaux de régions davantage connectées entre elles (Sporns, 2011, 2018 ; Bassett et al., 2011, 2015). Des classifications associent ces réseaux cérébraux fonctionnels identifiés à des processus cognitifs spécifiques (Yeo et al., 2011 ; Uddin et al., 2019). L'ensemble de ces réseaux fonctionnels sont également interconnectés et forment une cartographie globale de la connectivité fonctionnelle cérébrale, également nommée connectome (Sporns, Tononi & Kötter, 2005). Ce connectome correspond à une représentation statique de l'activité cérébrale. Or, nous avons admis le fait que la connectivité fonctionnelle varie au cours du temps, les connexions entre régions se font et se défont, à l'intérieur des réseaux (ségrégation dynamique) et entre régions de réseaux différents (intégration dynamique) (Basset et al., 2011, Mattar et al., 2015). Le terme chronnectome (combinaison des termes « connectome » et « chronos » signifiant temps en grec) a été introduit pour tenir compte de ces dynamiques temporelles de connectivité fonctionnelle inter et intra-réseau (Calhoun et al., 2014). Dans notre seconde étude, nous avons étudié l'évolution du chronnectome au cours de la journée, en utilisant comme mesure de connectivité fonctionnelle la synchronisation de phase entre régions distantes, et ce dans les bandes de fréquence thêta et gamma mises en évidence dans l'étude 1. En ce sens, nos travaux élargissent le concept initial du chronnectome tel que proposé par Calhoun et al. (2014) et fondé essentiellement sur l'IRM fonctionnelle. En effet, la synchronisation des rythmes cérébraux permet une mesure fine des dynamiques temporelles des réseaux cérébraux et nous précisons ces changements à une échelle temporelle journalière.

## DISCUSSION

Nous avons observé pour thêta et gamma, et pour l'ensemble des réseaux, un niveau de ségrégation fonctionnelle dynamique supérieur au niveau d'intégration fonctionnelle dynamique. Autrement dit, dans les bandes de fréquence thêta et gamma, la connectivité dynamique intra-réseau est plus stable que la connectivité inter-réseaux, qui elle fluctuerait davantage. Ce résultat semble indiquer qu'au cours de la journée, la spécialisation fonctionnelle des réseaux cérébraux se maintient, tandis que les connexions entre réseaux fluctuent davantage.

Cette interprétation semble aller à l'encontre de résultats obtenus dans une précédente étude menée en IRMf, qui a comparé le niveau de connectivité fonctionnelle inter et intra réseaux entre le matin et le soir chez des jeunes adultes (Farahani et al., 2022). Les résultats ont montré que la connectivité inter-réseaux est supérieure en fin de journée qu'en début de journée, ce qui a été interprété comme le reflet d'une dédifférenciation fonctionnelle au cours de la journée. En d'autres termes, cette étude, qui a analysé les patterns de connectivité fonctionnelle à deux moments distants de la journée, le matin et le soir, observe davantage de connectivité entre réseaux distincts le soir. Ce résultat a été interprété comme une dédifférenciation des réseaux cérébraux au cours de la journée, ce qui refléterait une baisse d'efficacité cognitive et les processus de préparation au sommeil. Cependant, ces conclusions se basent sur une comparaison simple de la connectivité fonctionnelle des réseaux entre deux enregistrements. Elles ne sont pas fondées sur des mesures dynamiques permettant de rendre compte de l'ensemble des changements fonctionnels qui se déroulent tout au long de la journée, entre le matin et le soir. Le réseau multicouche, présenté dans l'étude 2, permet de modéliser la complexité des dynamiques temporelles de l'activité des réseaux cérébraux, en intégrant plusieurs couches de connectivité fonctionnelle à différents temps de la journée. Ainsi, cela permet de calculer des mesures dynamiques de la connectivité des réseaux, qui représentent

## DISCUSSION

leur réorganisation fonctionnelle au fur et à mesure que la journée avance (Mucha et al., 2010 ; Sporns, 2018).

En mesurant l'évolution des dynamiques fonctionnelles des réseaux à travers cinq moments de la journée, nos résultats semblent aller à l'encontre de l'hypothèse de dédifférenciation neuronale « journalière » émise par cette étude. Les réseaux cérébraux maintiendraient une connectivité interne stable au cours de la journée, une bonne spécialisation fonctionnelle, alors que la connectivité inter-réseaux varie davantage. Ainsi, la prise en compte d'enregistrements intermédiaires dans la journée, entre le matin et le soir, semble fournir des informations supplémentaires concernant les dynamiques journalières de la connectivité fonctionnelle. Nos résultats nous ont également indiqué que les réseaux SN, CEN et DMN considérés présentent des niveaux de connectivité dynamique intra-réseau significativement différents. Le réseaux SN semble être celui dont la connectivité fonctionnelle interne est la plus stable au cours de la journée, le CEN se place en seconde position tandis que le DMN présente le niveau de ségrégation dynamique le moins élevé des trois. Ce résultat est cohérent avec la littérature existante, indiquant que le SN est impliqué dans la régulation de la balance éveil-sommeil en fin de journée. En effet, des altérations de la connectivité fonctionnelle de ce réseau sont rapportées chez des individus présentant une insomnie (Ma et al., 2020, Khazaie et al., 2017). En d'autres termes, le SN, qui joue un rôle de régulateur de l'activité des réseaux CEN et DMN (Menon et al., 2011, 2023 ; Sridharan et al., 2008), régulerait les transitions entre les états de vigilance et les états de repos au cours de la journée. Le maintien d'une connectivité intra-réseau stable du SN en fin de journée reflèterait ainsi son implication dans la gestion d'une transition progressive et contrôlée d'un état de vigilance à un état de repos, puis vers le sommeil. A l'inverse, le DMN présente un niveau plus bas de ségrégation dynamique au cours de la journée, ce qui est également cohérent avec le fait que la connectivité fonctionnelle de ce réseau, impliquée dans le maintien en état d'éveil, est affaiblie par l'accroissement du besoin de

## DISCUSSION

sommeil (Facer-Childs et al., 2019). Nos résultats ont également montré que ce réseau présente un niveau d'intégration dynamique fonctionnelle supérieur au CEN et au SN, ce qui indique qu'il est fonctionnellement connecté avec d'autres réseaux au cours de la journée. Ce résultat est en accord avec ceux de précédentes études, qui ont associé cette connectivité inter-réseaux du DMN à l'augmentation du vagabondage mental en fin de journée, ainsi qu'à des processus introspectifs (Smith et al., 2018 ; Golchert et al., 2017 ; Farahani et al., 2022).

### 3.1.3. 1ère perspective : moment de la journée des examens de neuroimagerie

L'ensemble de nos résultats semblent révéler, pour la première fois, les dynamiques temporelles des rythmes cérébraux thêta et gamma des individus âgés, en termes de fluctuations globales et de connectivité fonctionnelle dynamique des réseaux cérébraux au cours de la journée. Jusque-là, ces mesures étaient considérées à l'échelle d'un unique enregistrement et majoritairement via le signal BOLD en IRMf. Ces premiers résultats, obtenus via l'utilisation de l'EEG, indiquent que des rythmes cérébraux spécifiques, thêta et gamma, semblent jouer un rôle dans l'activité journalière des réseaux cérébraux, précisant ainsi les dynamiques temporelles de la synchronisation des régions cérébrales. Mais avant tout, ces résultats constituent un argument majeur pour la prise en compte du moment de la journée où sont réalisés les examens de neuroimagerie fonctionnelle. En effet, dans la plupart des études, le moment de la journée auquel est réalisé l'enregistrement EEG ou IRM n'est pas systématiquement renseigné. Or, nous démontrons ici que l'activité fonctionnelle des réseaux cérébraux fluctue au cours de la journée, ce qui pourrait être source de biais lors de la concaténation des données à l'échelle du groupe et pour l'interprétation des résultats d'imagerie cérébrale. Cette recommandation a été également étayée par des études en IRM anatomique, qui ont montré également des changements structurels au cours de la journée, notamment une diminution du volume cortical dans les lobes frontaux et temporaux, dont font partie les trois réseaux étudiés dans nos études (Trefler et al., 2016 ; Nakamura et al., 2015). Le fonctionnement cérébral et la structure sous-

## DISCUSSION

jacente sont ainsi influencés par le moment de la journée, qui serait donc un facteur important à prendre en compte dans l'interprétation des examens de neuroimagerie, en contexte expérimental et dans la pratique clinique. Il serait également essentiel d'égaliser ou de contrebalancer le moment de la journée dans lequel sont acquises les données de neuroimagerie dans le design des études expérimentales.

### **3.2. Associations distinctes avec le fonctionnement cognitif**

L'objectif central de nos études était de déterminer les associations entre ces mesures journalières des changements cérébraux fonctionnels, et les mesures cognitives et métaboliques des individus âgés. Des associations distinctes ont été retrouvées pour les bandes de fréquence thêta et gamma.

#### 3.2.1. Fluctuations journalières thêta associées aux performances mnésiques en ligne de base et au score de déclin mnésique après sept ans de suivi longitudinal

Dans nos deux études, nous avons retrouvé des associations entre le rythme thêta et les performances mnésiques. Ce résultat est cohérent avec la littérature existante, qui a largement associé le rythme thêta à la mémoire épisodique (Fell et Axmacher, 2011 ; Finnigan & Robertson, 2011 ; Jensen et al., 2014). Cette association avec la mémoire épisodique est étayée par de nombreuses études qui ont montré que l'augmentation de la synchronisation du rythme thêta, en particulier dans l'hippocampe et les régions frontales, est cruciale pour l'encodage et la récupération des informations. Il est également important de noter que certaines recherches suggèrent que les rythmes thêta pourraient jouer un rôle plus général dans d'autres formes de mémoire, comme la mémoire de travail, en facilitant la coordination entre les réseaux cérébraux impliqués dans ces processus (Lisman & Jensen, 2013 ; Klimesh, 1999 ; Liebe et al., 2012 ; Albouy et al., 2017). De plus, le score de reconnaissance mnésique du test du *Mnemonic similarity task* (MST), auquel le niveau de fluctuations thêta est associé, est décrit comme une

## DISCUSSION

mesure sensible du déclin mnésique lié à l'âge dans de précédentes études (Pishdadian et al., 2020 ; Rizzolo et al., 2021).

Dans notre première étude, nous avons observé qu'un niveau élevé de fluctuations globales journalières de l'activité dans la bande de fréquence thêta est associé à de moins bonnes performances mnésiques. Des études précédentes ont montré que le vieillissement est associé à une augmentation des rythmes lents, tels que le rythme thêta, reflétant un ralentissement de l'activité cérébrale, associé à un déclin des performances cognitives (Lopez et al., 2014 ; Jensen et al., 2014). L'activité dans cette bande de fréquence serait notamment prédictive de la conversion d'une plainte cognitive subjective vers un trouble cognitif léger (TCL), et du stade de TCL vers la maladie d'Alzheimer (Babiloni et al., 2021). Nos résultats, montrant des fluctuations journalières importantes de ces rythmes lents associés à des performances mnésiques faibles, semblent préciser qu'une diminution de la stabilité fonctionnelle des réseaux dans cette bande de fréquence serait délétère pour la mémoire des adultes âgés. Autrement dit, une moins bonne stabilité fonctionnelle des réseaux, dans la bande de fréquence thêta au cours de la journée, entraverait l'échange d'informations entre les différentes régions, et impacterait négativement les processus mnésiques mis en jeu.

Dans notre seconde étude, nous avons spécifié les dynamiques journalières de connectivité fonctionnelle, sous-jacente aux fluctuations globales journalières de l'activité des réseaux cérébraux mesurées dans l'étude 1. Les résultats ont révélé, pour la bande de fréquence thêta, que la stabilité de la connectivité fonctionnelle inter-réseaux au cours de la journée (niveau élevé d'intégration fonctionnelle dynamique) est retrouvée chez les participants avec les meilleures performances au score de reconnaissance mnésique (MST) en ligne de base, et ceux qui présentent un maintien de ces performances après le suivi longitudinal de sept ans. A l'inverse, les individus dont la connectivité fonctionnelle inter-réseaux fluctue au cours de la journée présentent des performances inférieures et un déclin de ces capacités mnésiques après

## DISCUSSION

sept ans. Cela rejoint les résultats obtenus dans l'étude 1, indiquant qu'un niveau élevé de fluctuations journalières globales thêta est associé à de moins bonnes performances au score de reconnaissance mnésique du MST. Les résultats de cette étude précisent les dynamiques de connectivité fonctionnelle sous-jacentes associées aux mêmes performances mnésiques.

Les résultats de l'étude 2 peuvent être mis en lien avec de précédents travaux, qui montrent que les adultes âgés présentent plus de connectivité fonctionnelle inter-réseaux (ou intégration fonctionnelle) que les jeunes adultes, à performances cognitives similaires (Stanley et al., 2015, Droby et al., 2022, Jockwitz & Caspers, 2021). Cela reflèterait des changements cérébraux adaptatifs pour compenser la perte de spécialisation fonctionnelle liée à l'âge, en accord avec l'hypothèse de dédifférenciation neuronale. Des connexions fonctionnelles seraient déployées entre réseaux distincts pour compenser la perte d'efficacité de la connectivité intra-réseau, et maintenir un bon fonctionnement cognitif (Damoiseaux et al., 2017, Wig et al., 2017, Setton et al., 2022, Malagurski et al., 2020, Koen et al., 2019, He et al., 2020). Nos résultats semblent préciser les dynamiques journalières de ces changements adaptatifs : une connectivité inter-réseaux, stable au cours de la journée dans la bande de fréquence thêta, semble bénéfique pour la mémoire des adultes âgés. À l'inverse, une instabilité de la connectivité inter-réseaux au cours de la journée pourrait indiquer un échec de compensation des réseaux alternatifs activés, et serait prédictive d'un déclin mnésique à long terme. Ainsi, l'engagement d'un réseau cérébral plus large ne suffit pas à produire des effets bénéfiques cognitifs. Des travaux menés en IRMf montrent que ce n'est pas seulement l'engagement de réseaux supplémentaires qui importe, mais aussi l'efficacité avec laquelle ces réseaux communiquent entre eux (Cabeza, 2018 ; Reuter-Lorenz & Park, 2014). Une connectivité fonctionnelle stable au cours de la journée, particulièrement dans la bande de fréquence thêta, reflèterait donc l'efficacité des réseaux cérébraux, et serait associée à un bon maintien des performances mnésiques au cours du vieillissement.

## DISCUSSION

### 3.2.2. Fluctuations journalières gamma associées aux performances exécutives et attentionnelles en ligne de base

Concernant le rythme gamma, nous avons retrouvé un pattern d'association inverse avec la cognition. En effet, les fluctuations globales journalières de l'activité gamma sont associées à de meilleures performances exécutives. La littérature rapporte que le rythme gamma est impliqué dans l'intégration et la régulation du flux d'information entre différentes régions corticales et joue un rôle dans l'allocation des ressources attentionnelles au cours de tâches de mémoire de travail (Fries et al., 2005 ; Lundqvist et al., 2018 ; Missonnier et al., 2010 ; Jensen et al., 2014). Des études ont montré que des adultes âgés sains présentent une synchronisation du rythme gamma, supérieure à celle de patients avec un TCL, interprétée comme un mécanisme compensatoire (Pusil et al., 2019 ; Vecchio et al., 2016). Nos résultats semblent indiquer qu'à l'échelle de la journée, les fluctuations de synchronisation rythme rapide seraient un signe d'efficacité de la communication entre les régions des réseaux considérés, associé à un fonctionnement exécutif préservé. Cela semble correspondre aux résultats obtenus par les autres études réalisées sur la même cohorte COFITAGE. Celles-ci ont montré qu'un niveau élevé de fluctuations de l'excitabilité corticale est associé à de meilleures performances cognitives (Gaggioni et al., 2019 ; Van Egroo et al., 2019). Leur interprétation était qu'une excitabilité corticale élevée au cours de la journée reflète la capacité du cerveau à répondre efficacement à diverses stimulations, et serait indicateur d'une bonne efficacité cognitive. Il semblerait que les fluctuations rapides gamma journalières jouent un rôle similaire. Ainsi, nos résultats semblent compléter la compréhension des mécanismes cérébraux sous-jacents au bon fonctionnement cognitif, en termes de fluctuations rythmiques de la connectivité fonctionnelle.

Dans notre seconde étude, nous avons spécifié les dynamiques journalières de connectivité fonctionnelle, sous-jacente aux fluctuations globales journalières de l'activité des réseaux cérébraux mesurées dans l'étude 1. Les résultats ont révélé, pour la bande de fréquence gamma,

## DISCUSSION

que plus la connectivité inter-réseaux est stable au cours de la journée (niveau d'intégration fonctionnelle dynamique élevé), moins bonnes sont les performances exécutives des participants, évaluées en ligne de base. Et inversement, plus la connectivité inter-réseaux fluctue au cours de la journée, meilleures sont ces mêmes performances exécutives.

Ces résultats suggèrent une distinction qualitative entre les bandes de fréquences thêta et gamma, notamment en ce qui concerne la manière dont la stabilité et la flexibilité des communications inter-réseaux sont associées aux performances cognitives. Dans le cas de la bande thêta, la stabilité de la connectivité inter-réseaux semble bénéfique pour la mémoire des adultes âgés. Cela reflète l'importance d'une communication stable entre les réseaux pour maintenir les fonctions cognitives de manière optimale.

En revanche, pour la bande gamma, c'est l'inverse qui est observé. Une connectivité inter-réseaux plus stable au cours de la journée est associée à des performances exécutives plus faibles, tandis qu'un niveau élevé de fluctuations serait lié à de meilleures performances. Pour reprendre l'hypothèse de la dédifférenciation neuronale (Malagurski et al., 2020), la perte de spécialisation fonctionnelle liée à l'âge ne serait pas compensée par une connectivité fonctionnelle stable inter-réseaux dans la bande de fréquence gamma au cours de la journée. Des travaux récents ont montré qu'un niveau élevé de synchronisation fonctionnelle gamma inter-réseaux est associé à des performances déficitaires à des tâches dont le coût cognitif est élevé (Bakhtiari et al., 2023). Nos résultats semblent indiquer qu'à l'inverse de thêta, la connectivité fonctionnelle inter-réseaux dans la bande de fréquence gamma a besoin de fluctuer au cours de la journée, ce qui serait un signe de flexibilité et d'efficacité des réseaux supplémentaires réquisitionnés pour maintenir la cognition, comme postulé par le modèle STAC. Cela pourrait indiquer que, dans la bande gamma, la flexibilité des communications sont nécessaires pour une meilleure intégration de nouvelles informations ou un ajustement plus rapide aux exigences cognitives changeantes au cours de la journée.

## DISCUSSION

Cependant, contrairement à thêta, nous n'avons pas observé de lien entre les dynamiques de connectivité fonctionnelle dans la bande de fréquence gamma et les performances cognitives longitudinales. Ainsi, nous ne pouvons pas conclure à un rôle bénéfique des fluctuations gamma pour les trajectoires cognitives au cours du vieillissement. Cette absence de relation positive, entre les fluctuations gamma et les performances ultérieures, ne permet pas d'exclure l'hypothèse selon laquelle gamma pourrait aussi refléter une hyperexcitabilité potentiellement excitotoxique (Drinkenburg, Tok & Ahnaou, 2022). Il est donc possible que, contrairement à la valeur prédictive positive de thêta sur la cognition, un niveau de fluctuations élevé de l'activité gamma ne soit pas nécessairement favorable pour la trajectoire cognitive des individus sur le long terme.

### 3.2.3. 2ème perspective : contribution aux modèles neurocognitifs

De précédentes études ont montré que le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de l'intégration dynamique et d'une réduction de la ségrégation dynamique mesurés au cours de l'enregistrement, associés à des performances cognitives préservées (Varangis et al., 2019 ; He et al., 2020 ; Jockwitz & Caspers, 2021). Ces résultats ont été interprétés comme reflétant les dynamiques de la dédifférenciation neuronale liée à l'âge, qui induit une perte de spécialisation fonctionnelle compensée par une augmentation de la connectivité inter-réseaux (Malagurski et al., 2020). Le modèle STAC mentionne également l'activation de réseaux cérébraux supplémentaires pour compenser la perte d'efficacité fonctionnelle des réseaux.

Nos deux études contribuent à mieux comprendre l'expression de ces modèles neurocognitifs du vieillissement à l'échelle de la journée, en précisant les dynamiques temporelles de la réorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux entre eux. Au cours de la journée, les fluctuations de la connectivité inter-réseaux sont associées aux performances cognitives des adultes âgés, mais le sont cependant de manière distincte selon le rythme considéré. Dans la

## DISCUSSION

bande de fréquence thêta, cette connectivité inter-réseaux serait compensatoire lorsqu'elle est stable au cours de la journée, reflétant une communication efficace entre régions distantes. Dans la bande de fréquence gamma, il semblerait que ce mécanisme de compensation se traduise par une réorganisation dynamique au cours de la journée de la connectivité fonctionnelle entre régions de réseaux différents, induisant un niveau de fluctuations globales journalières élevé.

Ainsi, la stabilité ou l'instabilité de la connectivité fonctionnelle n'est pas en soi un marqueur d'efficacité cérébrale et cognitive, puisque qu'au cours de la journée, la stabilité de l'intégration fonctionnelle des rythmes lents et la fluctuation des rythmes rapides sont bénéfiques pour la cognition, tandis que le pattern inverse est délétère pour la cognition. Nos résultats indiquent ainsi que les effets de la dédifférenciation fonctionnelle sur la cognition peuvent être interprétés différemment selon la bande de fréquence considérée. La prise en compte des rythmes cérébraux et de leurs dynamiques journalières apporte donc des éléments nouveaux pour affiner sur le plan temporel les modèles du vieillissement neurocognitif. Cependant, l'absence de lien entre les fluctuations gamma et les performances cognitives ultérieures ne permet pas de statuer sur la valeur prédictive de ce rythme pour la cognition, contrairement au rythme thêta qui semble prédictif, plus particulièrement, de la trajectoire mnésique des adultes âgés.

Enfin, nous pourrions proposer que les dynamiques de connectivité fonctionnelle, observées au cours de la journée, reflètent ce qui se passe au cours du vieillissement : la capacité des réseaux cérébraux à se réorganiser en réponse à une demande cognitive, telle que rester éveillé du matin au soir, peut être comparée à la capacité des réseaux à s'adapter aux changements cognitifs liés à l'âge. Le fait que le fonctionnement cognitif des participants soit associé principalement aux mesures d'intégration dynamiques journalières des réseaux, serait parallèle à l'augmentation de l'intégration fonctionnelle avec l'avancée en âge, marqueur caractéristique du vieillissement cognitif. Une bonne « homéostasie » des réseaux cérébraux au cours de la journée pourrait

## DISCUSSION

représenter le marqueur d'un vieillissement cognitif préservé. Ainsi, dans cette rythmicité journalière, il y aurait des moments critiques pour identifier les changements liés à l'âge ou liés au risque de développer une pathologie.

### **3.3. Associations distinctes avec les marqueurs métaboliques**

#### 3.3.1. Rythmes thêta associés au marqueur tau

Dans notre première étude, nous avons observé qu'un niveau élevé de fluctuations globales journalières de la synchronisation thêta était associée à un taux élevé de protéines tau, dans les régions correspondant aux stades précoces définis par Braak (Braak & Braak, 1991). Cela semble cohérent avec les résultats d'une étude précédente qui ont retrouvé une activité thêta fronto-temporale importante chez des patients présentant des protéines tau au-delà du seuil pathologique (Gaubert et al., 2019). De manière générale, la présence de protéines tau semble associée au ralentissement de l'activité cérébrale et donc à l'augmentation des rythmes lents (Tanabe et al., 2020). Nos résultats semblent indiquer que les fluctuations journalières de l'activité thêta seraient être un indicateur précoce de la présence des protéines tau, en dessous du seuil pathologique. Toutefois, dans la seconde étude, les mesures fines des dynamiques journalière thêta, ne permettent pas de détecter la présence précoce de protéines tau. Cette absence de lien peut s'expliquer par le fait que nous disposions d'un échantillon réduit de participants dans la seconde étude, avec à la fois l'ensemble des cinq mesures EEG permettant le calcul des dynamiques journalières thêta, et les mesures tau. Ce manque d'effet induit par la réduction de l'effectif, en dépit de la cohérence avec la littérature, nous incite à la prudence quant à la généralisation du lien entre le rythme thêta et la présence de protéines tau.

#### 3.3.2. Rythmes gamma associés aux taux de dépôt précoce des protéines $\beta$ -amyloïde

Concernant le rythme gamma, nous avons observé dans l'étude 1 qu'un niveau élevé de fluctuations globales journalières est associé à un faible taux de protéines  $\beta$ -amyloïde dans les

## DISCUSSION

sites de dépôts précoces. La seconde étude nous a permis d'affiner ces observations et de caractériser les dynamiques journalières de connectivité fonctionnelle impliquées. Nous avons constaté que, plus la connectivité inter-réseaux est stable au cours de la journée, plus le taux de dépôt précoce des protéines  $\beta$ -amyloïde est élevé. À l'inverse, les participants dont la connectivité inter-réseaux fluctue davantage présentent des taux plus faibles de dépôt précoce de ces protéines. Ces résultats semblent corroborer et compléter, sur le plan des dynamiques journalières, la littérature existante sur l'association du rythme gamma avec la présence précoce de protéines  $\beta$ -amyloïde. En effet, des travaux antérieurs ont montré une synchronisation gamma étendue à l'échelle globale des réseaux chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et qui présentent des seuils pathologiques de protéines  $\beta$ -amyloïde (Basar et al., 2016). Des études suggèrent que le dépôt de protéines  $\beta$ -amyloïde précède et serait indicateur du déclin de la cognition et des atteintes structurelles liées à l'âge (Rodrigue et al., 2009). La présence de protéines  $\beta$ -amyloïde dans leurs sites de dépôt précoces perturberait la connectivité fonctionnelle entre les réseaux à grande échelle, en particulier la connectivité inter-réseaux du SN avec d'autres régions (Guzman-Vélèz et al., 2022), réseau qui est également impliqué dans le résultat que l'on rapporte ici. Cela semble cohérent avec le fait que la stabilité de la connectivité inter-réseaux au cours de la journée dans la bande de fréquence gamma soit délétère pour la cognition. De plus, certaines études en neurostimulation ciblant la fréquence gamma, et ayant pour effet d'augmenter la flexibilité de la synchronisation dans cette bande de fréquence, facilite l'élimination des dépôts de protéines  $\beta$ -amyloïde (Murdock et al., 2024). Au regard de ces éléments, les dynamiques journalières de la synchronisation inter-réseaux gamma pourrait être un marqueur précoce du dépôt des protéines  $\beta$ -amyloïde et de leur progression pathologique.

### **3.4. Implication de réseaux cérébraux communs**

#### 3.4.1. Dynamiques journalières du modèle tripartite : SN, CEN et DMN

Dans notre première étude, les associations entre les fluctuations journalières de la synchronisation thêta et gamma et la cognition ont été mesurées exclusivement entre des couplages de régions appartenant à des réseaux différents, à savoir les réseaux SN, CEN et DMN. Ainsi, nos résultats semblaient indiquer que ces trois réseaux jouent un rôle important dans le fonctionnement cognitif des adultes âgés. Des études précédentes ont montré que ces trois réseaux contiennent des régions cruciales pour l'efficacité de la connectivité fonctionnelle cérébrale et leurs interactions, décrites dans le modèle tripartite, jouent un rôle important pour les fonctions cognitives de haut niveau (Menon et al., 2011, 2023). Ce modèle indique que le SN joue un rôle de régulateur de l'activité du DMN, impliqué dans les processus cognitifs internes, et de celle du CEN, impliqué dans les fonctions cognitives orientées vers l'extérieur comme l'attention et la mémoire de travail (Chen et al., 2013). Des études ont montré une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre ces réseaux au cours du vieillissement (Ng et al., 2016) et proposent que la réorganisation de la connectivité du SN avec les autres réseaux soit un indicateur central du vieillissement cognitif (La Corte et al., 2016). Des travaux ont notamment montré que les patients avec TCL présentent une altération de la connectivité du SN avec le DMN (Chand et al., 2017). Nous pouvons également faire un parallèle avec les études qui montrent une augmentation de la connectivité inter-réseaux (intégration fonctionnelle) au cours du vieillissement, associée à des performances similaires à celles des jeunes adultes (Stanley et al., 2015, Droby et al., 2022, Jockwitz & Caspers, 2021). Les résultats de notre seconde étude semblent préciser les dynamiques temporelles de la réorganisation des trois réseaux du modèle, associées au vieillissement cognitif. En effet, nous avons montré, pour la première fois, que les dynamiques journalières de la connectivité inter-réseaux du SN et du CEN permettraient de prédire les performances cognitives des individus, ainsi que la présence des

## DISCUSSION

marqueurs métaboliques, de manière distincte selon la bande de fréquence considérée. Il semblerait qu'une connectivité stable au cours de la journée entre les réseaux SN et CEN dans la bande de fréquence thêta soit associée à un fonctionnement mnésique efficient, tandis que cette même connectivité inter-réseaux, nécessiterait davantage de fluctuations dans la bande de fréquence gamma pour assurer un bon fonctionnement exécutif et attentionnel. Concernant le DMN, la stabilité journalière de sa connectivité dynamique à la fois intra et inter-réseaux, et exclusivement dans la bande de fréquence thêta, a été associée à un bon maintien des capacités de mémoire. Ce résultat peut être mis en lien avec la place particulière qu'occupe le DMN au sein du modèle tripartite. Le DMN est l'un des réseaux cérébraux les plus vastes, qui contient en réalité plusieurs sous-réseaux spécialisés dans différents processus cognitifs, dont les processus mnésiques (Uddin et al., 2023 ; Menon, 2023). Des études ont montré que le vieillissement induit une réorganisation importante de la connectivité fonctionnelle entre les sous-réseaux du DMN pour compenser le déclin des processus cognitifs qu'ils sous-tendent (Andrews Hanna et al., 2010). Ainsi, les études qui optent pour une parcellisation qui ne tient pas compte de ces différents sous-réseaux, décrivent une augmentation de la réorganisation intra-réseau du DMN au cours du vieillissement, associée au maintien cognitif au cours du vieillissement. Nos résultats suivent ce cas de figure ; nous apportons donc des informations nouvelles sur les dynamiques journalières de la connectivité thêta intra-réseau et inter-réseaux, à l'échelle globale du DMN, prédictives des performances mnésiques. Des études complémentaires pourraient être pensées pour distinguer les dynamiques journalières de connectivité des différents sous-réseaux du DMN et affiner ainsi la valeur prédictive de l'activité thêta du DMN dans les trajectoires mnésiques au cours du vieillissement.

### 3.4.2. Pluri-potentialité des réseaux cérébraux

Nous avons mis en avant que l'efficiency de processus cognitifs différents (mnésiques vs. exécutifs et attentionnels) seraient partiellement sous tendue par des bases cérébrales

## DISCUSSION

communes, à savoir la connectivité inter-réseaux du SN, du CEN et du DMN. Nous précisons que nous avons analysé des données EEG enregistrées avec un faible nombre d'électrodes. De plus, ne disposant pas des IRM anatomiques individuelles pour chaque session EEG, la résolution spatiale des sources reste faible. Ainsi, nos interprétations concernant les bases cérébrales impliquées sont à envisager avec prudence.

Ces résultats nous amènent à discuter la notion de pluri-potentialité des réseaux cérébraux. Dans de nombreuses études en neurosciences cognitives, on s'attache à établir les relations entre l'activité d'une région ou d'un réseau donné, et un processus cognitif donné, comme si on admettait implicitement que cette relation soit sélective (une fonction cognitive est sous-tendue par l'activité d'une région ou d'un réseau) et spécifique (une région ou un réseau n'est impliqué que dans un processus cognitif). Cependant, de plus en plus de travaux avancent des arguments qui vont à l'encontre de cette conception. Par exemple, dans le domaine du langage, connu pour bénéficier d'une cartographie détaillée des aires cérébrales impliquées, les nouvelles recherches révèlent que la production motrice du langage, historiquement associé à l'activation de l'aire de Broca, serait plutôt sous-tendue par un vaste réseau temporal (Poldrak, 2006 ; Thiebaut de Schotten, 2015). Cet argument plaide pour le fait que les régions cérébrales ne seraient pas sélectives, plusieurs régions peuvent être impliquées dans une fonction cognitive. Toujours dans ce champ de recherche, des études ont montré un chevauchement des activations fonctionnelles sous-tendant le langage et la mémoire, alors qu'on a longtemps considéré que ces fonctions cognitives reposaient sur des substrats cérébraux bien distincts (Roger et al., 2022). Ce résultat confirmerait que les régions cérébrales ne sont pas spécifiques à un processus cognitif, à une région ou à un réseau, mais peuvent être impliquées dans plusieurs fonctions cognitives. De la même manière, les bandes de fréquences seraient également régies par ce principe de pluri-potentialité. Elles seraient impliquées dans différentes fonctions cognitives,

## DISCUSSION

ce qui n'empêche pas un certain niveau de spécialisation pour certaines bandes de fréquences dans des réseaux cérébraux particuliers (Buzsáki et al., 2012).

Le concept de pluri-potentialité des réseaux cérébraux combine ces notions de non sélectivité et de non spécificité des réseaux cérébraux. La pluri-potentialité des réseaux cérébraux implique que les fonctions cognitives émergent des dynamiques inter et intra réseaux, permettant une réorganisation fonctionnelle rapide pour soutenir différents processus cognitifs en fonction de la tâche ou du contexte (Fedorenko, Duncan & Kanwisher, 2013). Cette propriété des réseaux cérébraux sous-tend la plasticité neuronale, permettant au cerveau de s'adapter à diverses atteintes qui mettent en péril son fonctionnement, comme par exemple la dédifférenciation neuronale au cours du vieillissement, pour maintenir l'efficacité des réseaux par l'implémentation d'ajustements compensatoires. Ainsi, nos résultats s'inscrivent dans ce cadre théorique, puisque les mêmes inter-réseaux sont impliqués différemment dans le fonctionnement cognitif en fonction de la bande de fréquence considérée. Nous pensons que nos travaux de recherche contribuent à l'essor de cette conception moins localisationniste et apportent des informations complémentaires à la compréhension de la neuro-cognition au cours du vieillissement normal.

### 3.4.3. Etude des réseaux au repos

Dans nos deux études, nous avons étudié les dynamiques journalières des réseaux cérébraux à partir de données EEG acquises en condition de repos et non au cours de la réalisation d'une tâche. En effet, la réalisation de tâches expérimentales ne permet de capturer qu'une activité spécifique liée à ses conditions de passation ou au processus cognitif étudié, ce qui ne reflète pas l'activité des réseaux cérébraux spontanée et dynamique en situation naturelle (Fox et al., 2005). De plus, les tâches expérimentales imposent un engagement cognitif qui peut varier d'un individu à l'autre (niveau de concentration, de stress, différentes stratégies utilisées pour

## DISCUSSION

accomplir une même tâche). Cela peut introduire des biais dans les résultats et rendre difficile la comparaison entre individus et l'identification de réseaux cérébraux universels impliqués dans les fonctions cognitives spécifiques (Smith et al., 2009). Enfin, les tâches expérimentales sont en général courtes et nécessitent d'être répétées plusieurs fois pour moyenner l'activité cérébrale engendrée. Ce design d'étude court et structuré en bloc ne permet donc pas de prendre en compte les dynamiques temporelles des réseaux cérébraux, tels que les fluctuations subtiles de l'activité qui peuvent émerger aléatoirement selon les états cognitifs traversés sur le temps long (Biswal, 2012). La condition de repos est donc de plus en plus privilégiée pour comprendre l'organisation fonctionnelle intrinsèque des réseaux cérébraux et dynamique, non contrainte par les conditions spécifiques d'une tâche.

En effet, même au repos, le cerveau est toujours actif, engagé continuellement dans des activités cognitives spontanées plus ou moins complexes, comme la perception, les processus de pensée ou encore le traitement d'informations externes. L'état de repos des réseaux cérébraux serait une photographie de l'architecture fonctionnelle cérébrale de base, dans laquelle certains réseaux sont préférentiellement connectés entre eux : les réseaux cérébraux au repos (ou *resting-state networks*, RSN) (Yeo et al., 2011 ; Uddin et al., 2019). La réalisation d'une tâche module le niveau d'activation de ces mêmes réseaux cérébraux au repos pour répondre à la demande cognitive, plutôt que d'activer un ensemble de régions totalement différent (Fox et al., 2005, Greicius et al., 2003). En effet, les réseaux activés au cours de la réalisation de tâches se chevauchent largement avec les réseaux en état de repos, ce qui indiquerait que les réseaux cérébraux actifs pendant les tâches ne sont pas indépendants, mais sont plutôt des sous-ensembles des réseaux au repos qui deviennent plus focalisés et spécialisés en fonction des spécificités de la tâche (Smith et al., 2009). De plus, des études montrent que la connectivité des réseaux au repos prédit leur capacité à se réorganiser pour répondre efficacement à la demande cognitive au cours d'une tâche (Cole et al., 2014). Par exemple, une connectivité plus

## DISCUSSION

forte au repos entre des régions impliquées dans la mémoire (entre le cortex cingulaire postérieur et le lobe temporal médial notamment) serait associée à de bonnes performances aux tâches de mémoire (Hampson et al., 2006).

### 3.4.4. 4ème perspective : les « *brain fingerprints* »

Des travaux récents en magnétoencéphalographie (MEG) ont montré que les patterns de connectivité fonctionnelle au repos étaient suffisamment uniques pour distinguer de manière fiable (avec une précision de 90%) chacun des 158 participants inclus dans le protocole en question. Ces « empreintes cérébrales » ou « *brain fingerprints* » ont été obtenues à partir de brefs enregistrements de 30 secondes (da Silva Castanheira et al., 2021, 2023). Cette approche ouvre de nouvelles perspectives pour étudier les variations individuelles dans de vastes cohortes. Cela pourrait notamment permettre d'identifier les dynamiques journalières de ces « empreintes cérébrales » individuelles au repos, associées aux trajectoires cognitives individuelles.

### 3.4.5. 5ème perspective : les « *Travelling waves* »

Dans nos travaux de recherche, nous avons mis en évidence l'importance de tenir compte des dynamiques de la réorganisation fonctionnelles des réseaux cérébraux au repos, à différentes échelles temporelles et notamment journalière, pour comprendre les changements cognitifs liés à l'âge. Nous avons vu que l'utilisation de l'EEG, combinée aux méthodes de modélisation de réseaux multicouches nous permettait d'enregistrer ces dynamiques avec une bonne résolution temporelle, mais également avec une résolution spatiale améliorée par de nouvelles techniques de reconstruction de source. Ainsi, nous avons pu identifier les réseaux cérébraux dont les dynamiques journalières des rythmes cérébraux semblent davantage jouer un rôle dans le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement, à savoir le SN, le CEN et le DMN. En accord avec la littérature, nos résultats semblent préciser les dynamiques journalières de la

## DISCUSSION

réorganisation fonctionnelle de ces réseaux liée à l'âge. Nos résultats semblent être en accord avec l'hypothèse de dédifférenciation, puisqu'ils montrent une diminution de la connectivité intra-réseau et une augmentation de la connectivité inter-réseaux.

Si nous avons tant insisté sur l'importance des dynamiques temporelles, nous pensons que nos travaux, ainsi que ceux auxquels nous nous référons, ne tiennent pas entièrement compte de la dynamique spatiale des changements liés à l'âge. En effet, les réseaux fonctionnels au repos des adultes âgés sont définis sur la base d'une classification fondée sur les données de jeunes adultes (Uddin et al., 2019). Ainsi, nous nous basons sur une organisation spatiale fonctionnelle qui n'a pas été déterminée pour la classe d'âge des individus âgés que nous étudions. Cela pourrait nous conduire à surestimer les changements observés ou au contraire à occulter des phénomènes qui ne se dérouleraient pas au sein des réseaux que nous avons prédéfinis. C'est dans ce cadre que nous souhaitons discuter ici une nouvelle perspective d'étude de la connectivité cérébrale, qui permet de tenir compte des dynamiques temporelles mais aussi spatiales de l'activité cérébrale mesurée : les « *travelling-waves* » ou « ondes voyageuses » (Muller et al., 2018).

Contrairement à la mesure de la synchronisation de rythmes cérébraux à l'intérieur ou entre des réseaux prédéfinis, mesure spatialement statique, les *traveling waves* rendent compte des dynamiques spatiales plus étendues de ces rythmes au cours du temps, sous-jacente aux processus cognitifs. Les *travelling waves* sont des oscillations cérébrales, mesurées dans différentes bandes de fréquences, qui se propagent dans différentes directions à travers différentes régions ou réseaux cérébraux spatialement distants. Comme leur nom l'indique, nous pouvons nous les représenter comme des vagues qui se déplacent à travers une étendue d'eau. Ces *travelling waves* induisent de manière séquentielle, la synchronisation de l'activité des régions par lesquelles elles transitent et favorisent ainsi le transfert de l'information à différentes échelles spatiales (Koller, Shirner & Ritter, 2024). Des études ont identifié des

## DISCUSSION

*travelling waves* associées à différents processus cognitifs, qui se distinguent en fonction de leurs directions de propagation, de leur bande de fréquence et des aires cérébrales traversées (Zhang & Jacobs, 2015). Par exemple, les études ont montré que la direction de propagation de *travelling waves* au sein du cortex préfrontal oscillant dans les bandes de fréquence thêta, alpha et bêta étaient associées aux performances en mémoire de travail. Elles permettent la synchronisation spatiale et temporelle des différentes régions préfrontales impliquées dans la tâche (Bhattacharya et al., 2022). De la même manière, les paramètres de propagation des *travelling waves* dans la bande de fréquence thêta à travers différentes régions de l'hippocampe ont été associés aux capacités de mémoire spatiale (Zhang & Jacobs, 2015). Cependant, les études en neurosciences cognitives sont peu nombreuses à avoir étudié le rôle des *travelling waves* dans la cognition, leurs implications dans le vieillissement cognitif restent à élucider. Nous pensons qu'il serait intéressant d'étudier comment se propagent les *travelling waves* au cours de la journée chez les adultes âgés, afin d'affiner les dynamiques spatiales des rythmes thêta et gamma, que nous avons retrouvé associés aux performances cognitives des adultes âgés enrôlés dans notre étude.

## **4. Apports de l'usage de l'EEG dans la clinique du vieillissement cognitif normal**

### **4.1. Marqueurs précoces du vieillissement**

De manière générale, les marqueurs biologiques du vieillissement cognitif peuvent être définis à des fins diagnostiques (identifier la présence d'une pathologie liée au vieillissement), pronostiques (prédire la conversion vers une certaine condition clinique ou pathologie, prédire l'évolution de processus cognitifs ou métaboliques) ou de suivi (suivre l'évolution de processus cognitifs ou métaboliques à la suite d'une prise en charge clinique) (Califf, 2018 ; Miglis et al., 2021). Quelle que soit sa nature, un marqueur se doit d'être sensible (détecter les vrais positifs),

## DISCUSSION

spécifique (détecter les vrais négatifs), reproductible (consistance à travers différentes mesures), accessible et abordable (facilement disponible et peu coûteux).

### 4.1.1. Marqueurs diagnostiques : détecter la pathologie

Dans le champ du vieillissement pathologique, les études en EEG se sont principalement attachées à définir des marqueurs diagnostiques des pathologies du vieillissement, telles que la maladie d'Alzheimer et les maladies neurodégénératives apparentées (Babiloni et al., 2020, 2021). Ces travaux, portés par un consortium international d'experts (*Electrophysiology Professional Interest Area*, EPIA ; *Global Brain Consortium*), proposent que certains marqueurs EEG soient intégrés au diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer. En effet, ces marqueurs EEG ont été associés de manière robuste à des taux pathologiques de protéines tau et  $\beta$ -amyloïde (Ishii et al., 2017 ; Assenza et al., 2017) et ce avec un nombre limité d'électrodes (Gaubert et al., 2020). Ces travaux plaident également pour la généralisation de l'utilisation de l'EEG dans la démarche diagnostique des pathologies du vieillissement du fait de son coût abordable et que des dispositifs sont accessibles dans la majorité des services hospitaliers (Farina et al., 2020).

### 4.1.2. Marqueurs pronostiques : prédire les trajectoires cognitives

Nos travaux s'ancrent davantage dans l'étude des marqueurs pronostiques du vieillissement, en amont d'un quelconque diagnostic. Dans ce champ, les études ont montré que certains marqueurs EEG prédisent, avec une bonne sensibilité et spécificité, l'accumulation des protéines  $\beta$ -amyloïde avant l'apparition de la pathologie (Blinowska et al., 2017 ; Rossini et al., 2020 ; Cassani et al., 2018). Parmi les marqueurs pronostiques du déclin cognitif sans présence de pathologie, les études rapportent majoritairement un ralentissement de l'activité cérébrale associé à l'augmentation de rythmes lents et la désynchronisation de certaines rythmes cérébraux. Ces marqueurs EEG pronostiques du déclin cognitif lié au vieillissement précèdent

## DISCUSSION

l'interruption des communication cérébrales dues aux premiers signes d'atrophie cérébrale et à la désactivation de certaines aires cérébrales visibles en IRM (Voytek et al., 2015). Ainsi, les marqueurs EEG pronostiques seraient des marqueurs précoces et robustes des changements cognitifs liés à l'âge. Nos travaux ont eu pour objectifs d'associer des patterns dynamiques de la synchronisation de rythmes cérébraux mesurés en EEG, aux performances d'individus âgés entre 50 et 69 ans sans pathologie, à leurs trajectoires cognitives après un suivi longitudinal de sept ans, ainsi qu'à la présence précoce et non pathologique de protéines métaboliques tau et  $\beta$ -amyloïde. Ainsi, nous pouvons dire que nos études ont permis de préciser les dynamiques temporelles des marqueurs EEG pronostiques précoces des trajectoires cognitives du vieillissement normal.

### 4.1.3. Marqueur de suivi : prédire pour intervenir, un enjeu clinique

Identifiés de manière précoce, les marqueurs EEG associés à des trajectoires cognitives en déclin, pourraient offrir des possibilités d'intervention précoce pour contrer ou ralentir le déclin cognitif. Des études récentes ont montré que l'activité rythmique d'une région cérébrale pourrait adopter la phase d'un stimulus rythmique externe (pulsation visuelle, rythme auditif). Il serait ainsi possible d'adapter la fréquence d'un stimulus externe pour cibler un rythme cérébral qui aurait été identifié comme désynchronisé entre certaines régions, et ainsi restaurer la communication entre ces régions. En effet, des travaux de Reinhart & Nguyen (2019) ont spécifiquement ciblé la bande de fréquence thêta afin de restaurer la synchronisation de ce rythme entre différentes régions cérébrales. Grover et al. (2022) ont montré que la neurostimulation répétée dans la bande de fréquence thêta permet une amélioration des performances en mémoire de travail et en mémoire à long terme chez les adultes âgés, qui se maintient jusqu'à six mois après l'intervention. Cette approche est liée à nos résultats, montrant qu'une stabilité de la synchronisation inter-réseaux dans la bande de fréquence thêta est associée à une trajectoire mnésique préservée au cours du vieillissement. Par ailleurs, d'autres

## DISCUSSION

études qui ont ciblé la bande de fréquence gamma ont montré que la stimulation répétée est associée à une réduction du dépôt de protéines  $\beta$ - amyloïde (Murdock et al., 2024). Cela semble indiquer que les rythmes thêta et gamma jouent un rôle important dans le fonctionnement neurocognitif et suggère que des interventions sur mesure, adaptées aux désynchronisations spécifiques de chaque individu, pourraient induire des bénéfices cognitifs qui se maintiendraient à long terme. Il serait alors possible de définir des marqueurs EEG de suivi, pour évaluer les effets de l'intervention. L'usage de l'EEG laisse ainsi entrevoir des pistes d'interventions non médicamenteuses prometteuses pour restaurer de manière précoce les altérations subtiles des dynamiques temporelles de l'activité cérébrale, et réduire le déclin cognitif qu'elles induisent à long terme.

### **4.2. 6ème perspective : Contribution à l'âge neurocognitif**

En neuropsychologie clinique, l'âge chronologique est un indicateur très peu sensible des profils cognitifs des individus, puisque comme nous l'avons vu, à âge égal, on observe des profils cognitifs très divers d'un adulte âgé à l'autre. Ainsi, caractériser des marqueurs cérébraux pronostics sensibles à la grande diversité des trajectoires cognitives des adultes âgés et accessibles en complément d'un bilan neurocognitif, représente un enjeu clinique majeur. Afin d'augmenter la fiabilité des marqueurs EEG du vieillissement cognitif, les chercheurs préconisent de les combiner à d'autres modalités d'imagerie (IRM fonctionnelle et structurelle, TEP, etc...) et d'associer l'ensemble de ces marqueurs aux profils cognitifs individuels évalués à plusieurs reprises au cours d'études longitudinales (Hampel et al., 2018).

Dans cette logique, des études ont défini un marqueur multimodal sensible aux trajectoires individuelles des individus : l'âge cérébral (Cole & Franke, 2017 ; Liem et al., 2017 ; Franke & Gaser, 2019). L'âge cérébral est déterminé à l'aide de méthodes issues des neurosciences computationnelles. En effet, des modèles d'apprentissage automatique (ou *machine learning*) apprennent à reconnaître à partir de larges bases de données (intégrant des données d'IRM

## DISCUSSION

structurelles et fonctionnelles de personnes de différents âges et conditions) des patterns de vieillissement normal. Le modèle sera ensuite capable d'estimer l'âge cérébral d'un individu en comparant son imagerie cérébrale au modèle appris. Si l'âge cérébral prédit est proche de l'âge chronologique de la personne, cela suggère un vieillissement normal ; s'il est inférieur à l'âge chronologique de la personne, cela indiquerait un processus de vieillissement lent et enfin, s'il est supérieur, cela pourrait être indicateur d'un vieillissement précoce. Engemann et al. (2022) ont développé un modèle de prédiction de l'âge cérébral à partir de données EEG et MEG au repos, qui comme nous l'avons vu permet de capturer de manière plus sensible les changements fonctionnels liés à l'âge. Cette recherche vise à obtenir une estimation de l'âge cérébral plus accessible et abordable pour la pratique clinique que l'IRM.

Cependant, l'âge cérébral, qu'il soit défini à partir de données IRM ou EEG, ne comprend pas de mesures cognitives, qui permettraient au modèle d'associer aux scans cérébraux les profils cognitifs qui leurs correspondent. De cette manière, le modèle serait capable d'estimer l'âge neurocognitif d'un individu, qui serait une mesure intégrative et plus sensible pour estimer les trajectoires cognitives individuelles. Cette mesure est en cours de développement par Roger et al., au sein du laboratoire Communication and Aging Lab à Montréal, et a été présentée à plusieurs congrès dont le congrès de la Société de Neuropsychologie de Langue Française en mai 2024.

Nous pensons que les dynamiques temporelles des rythmes cérébraux, que nous avons participé à préciser à l'échelle de la journée, seraient un marqueur pronostic sensible à l'hétérogénéité des trajectoires cognitives au cours du vieillissement. Comme nous l'avons vu, l'activité cérébrale fluctue au cours de la journée, mais cela n'est pas pris en considération au moment des examens d'imagerie. Ainsi, la prise en compte des dynamiques journalières des réseaux cérébraux pourrait compléter l'estimation de l'âge cérébral défini en EEG par Engemann et al. (2022).

## 5. Conclusion

Les travaux de cette thèse avaient pour objectif principal d'approfondir les connaissances sur les dynamiques journalières des réseaux cérébraux au repos associées au vieillissement normal, et d'explorer leurs associations avec l'hétérogénéité des trajectoires cognitives des adultes âgés. Plus précisément, nous avons cherché à identifier des marqueurs rythmiques EEG prédictifs des performances cognitives et du déclin éventuel des performances chez des individus âgés sans pathologie.

Dans la première étude, nous avons montré que les fluctuations journalières des rythmes cérébraux thêta et gamma présentent des patterns spécifiques au cours de la journée. Notamment, une augmentation des fluctuations thêta était associée au déclin des performances mnésiques et à une accumulation de protéines tau, tandis qu'une augmentation des fluctuations gamma était liée à des performances exécutives élevées et à une réduction des dépôts de protéines  $\beta$ -amyloïde. La seconde étude visait à spécifier les dynamiques de connectivité fonctionnelle inter- et intra-réseaux au cours de la journée. Grâce à une modélisation en réseau multicouche, nous avons démontré que la stabilité ou la fluctuation de la connectivité fonctionnelle inter-réseaux a des effets distincts sur la cognition selon la bande de fréquence considérée. Dans la bande thêta, une stabilité journalière élevée de la connectivité inter-réseaux est bénéfique pour la mémoire et prédit un moindre déclin cognitif après sept ans de suivi longitudinal. Dans la bande gamma, une fluctuation journalière élevée de cette connectivité est associée à de meilleures performances exécutives, tandis qu'une stabilité est liée à une accumulation de protéines  $\beta$ -amyloïde. Ces résultats mettent en évidence, pour la première fois, le rôle spécifique des rythmes thêta et gamma dans le vieillissement cognitif, et mettent en avant l'importance de prendre en compte dynamiques journalières dans la compréhension des changements cérébraux liés à l'âge. Ainsi, sur le plan théorique, nos travaux contribuent à

## DISCUSSION

enrichir les modèles neurocognitifs du vieillissement, tels que le modèle de la dédifférenciation neuronale et le modèle STAC (Scaffolding Theory of Aging and Cognition).

Sur le plan clinique, nos résultats suggèrent que les fluctuations journalières des rythmes thêta et gamma pourraient constituer des marqueurs électrophysiologiques précoces du vieillissement cognitif et du dépôt des protéines  $\beta$ -amyloïde et tau, précédant les changements structurels liés à l'âge. Les travaux de cette thèse constituent ainsi une étape supplémentaire dans la caractérisation de l'hétérogénéité cognitive dans le vieillissement normal. Les résultats mis en évidence pourraient être utiles pour développer des stratégies visant à améliorer ou à maintenir la cognition et le bien-être des individus âgés. Cela pourrait inclure des interventions non invasives ciblant les rythmes cérébraux spécifiques, ainsi que la prise en compte du moment de la journée dans les pratiques cliniques et les protocoles de recherche.

Ainsi, cette thèse souligne le rôle crucial des dynamiques temporelles de l'activité cérébrale à l'échelle journalière dans le vieillissement cognitif normal. Elle apporte un éclairage nouveau sur les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à l'hétérogénéité des trajectoires cognitives et permet d'envisager des pistes innovantes pour favoriser un bien vieillir cognitif.

## Références bibliographiques

- Albouy, P., Weiss, A., Baillet, S., & Zatorre, R. J. (2017). Selective Entrainment of Theta Oscillations in the Dorsal Stream Causally Enhances Auditory Working Memory Performance. *Neuron*, 94(1), 193-206.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.015>
- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1245–1260.
- Altenmüller, E. O., Münte, T. F., & Gerloff, C. (2005). 31. Neurocognitive Functions and the EEG. *Electroencephalog-241 Raphy Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Ed. by Ernst Niedermeyer And, 242, 100.
- Anderson, N. D., Iidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2000). The effects of divided attention on encoding- and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(5), 775–792. <https://doi.org/10.1162/089892900562598>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Angel, L., Bastin, C., Genon, S., Balteau, E., Phillips, C., Luxen, A., Maquet, P., Salmon, E., & Collette, F. (2013). Differential effects of aging on the neural correlates of recollection and familiarity. *Cortex*, 49(6), 1585–1597. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.002>
- Angel, L., & Isingrini, M. (2015). Le vieillissement neurocognitif: Entre pertes et compensation: *L'Année Psychologique*, Vol. 115(2), 289–324. <https://doi.org/10.3917/anpsy.152.0289>
- Ariza, P., Solesio-Jofre, E., Martánez, J. H., Pineda-Pardo, J. A., Niso, G., Maestú, F., & Buldú, J. M. (2015). Evaluating the effect of aging on interference resolution with time-varying complex

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

networks analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00255>

Assenza, G., Capone, F., di Biase, L., Ferreri, F., Florio, L., Guerra, A., Marano, M., Paolucci, M., Ranieri, F., Salomone, G., Tombini, M., Thut, G., & Di Lazzaro, V. (2017). Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly: Biomarkers to Target for Neuromodulation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 189. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00189>

Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., Bujan, A., Carrillo, M. C., Cichocki, A., De Frutos-Lucas, J., Del Percio, C., Dubois, B., Edelmayer, R., Egan, G., Epelbaum, S., Escudero, J., Evans, A., Farina, F., Fargo, K., ... Guntekin, B. (2021a). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia*, 17(9), 1528–1553. <https://doi.org/10.1002/alz.12311>

Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., Bujan, A., Carrillo, M. C., Cichocki, A., Frutos-Lucas, J., Del Percio, C., Dubois, B., Edelmayer, R., Egan, G., Epelbaum, S., Escudero, J., Evans, A., Farina, F., Fargo, K., ... Guntekin, B. (2021b). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia*, 17(9), 1528–1553. <https://doi.org/10.1002/alz.12311>

Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J., Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeachor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ... Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, 85, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>

Babiloni, C., Ferri, R., Noce, G., Lizio, R., Lopez, S., Lorenzo, I., Tucci, F., Soricelli, A., Nobili, F., Arnaldi, D., Famà, F., Orzi, F., Buttinelli, C., Giubilei, F., Cipollini, V., Marizzoni, M., Guntekin, B., Aktürk, T., Hanoğlu, L., ... Del Percio, C. (2021). Resting State Alpha

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Electroencephalographic Rhythms Are Differently Related to Aging in Cognitively Unimpaired Seniors and Patients with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(3), 1085–1114. <https://doi.org/10.3233/JAD-201271>
- 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). Academic Press.
- Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). *The Doors and People Test: A test of visual and verbal recall and recognition*. Thames Valley Test Company.
- Bakhtiari, A., Petersen, J., Urdanibia-Centelles, O., Ghazi, M. M., Fagerlund, B., Mortensen, E. L., Osler, M., Lauritzen, M., & Benedek, K. (2023). Power and distribution of evoked gamma oscillations in brain aging and cognitive performance. *GeroScience*, 45(3), 1523–1538. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00749-x>
- Başar, E., Emek-Savaş, D. D., Güntekin, B., & Yener, G. G. (2016). Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 11, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.015>
- Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Porter, M. A., Mucha, P. J., Carlson, J. M., & Grafton, S. T. (2011). Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(18), 7641–7646. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018985108>
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 34(3), 195–207. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00097-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00097-6)
- Bennis, K., Eustache, F., Collette, F., Vandewalle, G., & Hinault, T. (2024). Daily dynamics of resting-state EEG theta and gamma fluctuations are associated with cognitive performance in healthy aging. *The Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, gbae152. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbae152>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bennis, K., Eustache, F., & Hinault, T. (2022). L'électroencéphalographie : Méthodes et applications aux modifications cognitives liées au vieillissement normal et pathologique : *Revue de Neuropsychologie*, *14*(3), 189–199. <https://doi.org/10.1684/nrp.2022.0718>
- Benton, A. L. (1965). *Test de rétention visuelle* (2nd ed.). Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Best, J. R., Miller, P. H., & Jones, L. L. (2009). Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Developmental Review*, *29*(3), 180–200. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2009.05.002>
- Betz, R. F., & Bassett, D. S. (2017). Multi-scale brain networks. *NeuroImage*, *160*, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.006>
- Bhattacharya, S., Brincat, S. L., Lundqvist, M., & Miller, E. K. (2022). Traveling waves in the prefrontal cortex during working memory. *PLOS Computational Biology*, *18*(1), e1009827. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009827>
- Bherer, L., & Belleville, S. (2004). Age-Related Differences in Response Preparation: The Role of Time Uncertainty. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *59*(2), P66–P74. <https://doi.org/10.1093/geronb/59.2.P66>
- Biswal, B. B. (2012). Resting state fMRI: A personal history. *NeuroImage*, *62*(2), 938–944. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Bjorklund, D. F., & Harnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. In *Interference and Inhibition in Cognition* (pp. 141–173). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012208930-5/50006-4>
- Blautzik, J., Vetter, C., Peres, I., Gutyrchik, E., Keiser, D., Berman, A., Kirsch, V., Mueller, S., Pöppel, E., Reiser, M., Roenneberg, T., & Meindl, T. (2013). Classifying fMRI-derived resting-

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- state connectivity patterns according to their daily rhythmicity. *NeuroImage*, 71, 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.010>
- Blautzik, J., Vetter, C., Schneider, A., Gutyrchik, E., Reinisch, V., Keeser, D., Paolini, M., Pöppel, E., Bao, Y., Reiser, M., Roenneberg, T., & Meindl, T. (2014). Dysregulated daily rhythmicity of neuronal resting-state networks in MCI patients. *Chronobiology International*, 31(9), 1041–1050. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.944618>
- Blaye, A., & Jacques, S. (2009). Categorical flexibility in preschoolers: Contributions of conceptual knowledge and executive control. *Developmental Science*, 12(6), 863–873. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00832.x>
- Blinowska, K. J., Rakowski, F., Kaminski, M., De Vico Fallani, F., Del Percio, C., Lizio, R., & Babiloni, C. (2017). Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer’s patients and healthy individuals: A study on resting state EEG rhythms. *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 667–680. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.002>
- Bolt, T., Nomi, J. S., Rubinov, M., & Uddin, L. Q. (2017). Correspondence between evoked and intrinsic functional brain network configurations. *Human Brain Mapping*, 38(4), 1992–2007. <https://doi.org/10.1002/hbm.23500>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 Test of Attention* (U.S. ed.). Hogrefe & Huber Publishers.
- Brouillet, D. (Ed.). (2011). *Le vieillissement cognitif normal : Maintenir l'autonomie de la personne âgée* (p. 270). De Boeck.
- Bruña, R., Maestú, F., & Pereda, E. (2018). Phase locking value revisited: Teaching new tricks to an old dog. *Journal of Neural Engineering*, 15(5), 056011. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aacfe4>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bryan, J., Luszcz, M. A., & Crawford, J. R. (1997). Verbal knowledge and speed of information processing as mediators of age differences in verbal fluency performance among older adults. *Psychology and Aging, 12*(3), 473–478. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.3.473>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience, 10*(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Buschman, T. J., Denovellis, E. L., Diogo, C., Bullock, D., & Miller, E. K. (2012). Synchronous Oscillatory Neural Ensembles for Rules in the Prefrontal Cortex. *Neuron, 76*(4), 838–846. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.029>
- Buzi, G., Fornari, C., Perinelli, A., & Mazza, V. (2023). Functional connectivity changes in mild cognitive impairment: A meta-analysis of M/EEG studies. *Clinical Neurophysiology, 156*, 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.10.011>
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience, 13*(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science, 304*(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Buzsáki, G., & Silva, F. L. D. (2012). High frequency oscillations in the intact brain. *Progress in Neurobiology, 98*(3), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.02.004>
- Buzsáki, G., & Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience, 35*(1), 203–225. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging, 17*(1), 85–100.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: The cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Calhoun, V. D., Miller, R., Pearlson, G., & Adalı, T. (2014). The Chronnectome: Time-Varying Connectivity Networks as the Next Frontier in fMRI Data Discovery. *Neuron*, *84*(2), 262–274. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.015>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, *243*(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Canal-Garcia, A., Veréb, D., Mijalkov, M., Westman, E., Volpe, G., Pereira, J. B., & For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Dynamic multilayer functional connectivity detects preclinical and clinical Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, bhad542. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad542>
- Cansino, S. (2009). Episodic memory decay along the adult lifespan: A review of behavioral and neurophysiological evidence. *International Journal of Psychophysiology*, *71*(1), 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.005>
- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, *46*(4), 462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.009>
- 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.
- Cassani, R., Estarellas, M., San-Martin, R., Fraga, F. J., & Falk, T. H. (2018). Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment. *Disease Markers*, *2018*, 1–26. <https://doi.org/10.1155/2018/5174815>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cattell, R. B. (1987). *Intelligence: Its structure, growth and action*. North-Holland.
- Chan, M. Y., Alhazmi, F. H., Park, D. C., Savalia, N. K., & Wig, G. S. (2017). Resting-State Network Topology Differentiates Task Signals across the Adult Life Span. *The Journal of Neuroscience*, 37(10), 2734–2745. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-16.2017>
- Chan, M. Y., Park, D. C., Savalia, N. K., Petersen, S. E., & Wig, G. S. (2014). Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(46). <https://doi.org/10.1073/pnas.1415122111>
- Chand, G. B., Wu, J., Hajjar, I., & Qiu, D. (2017). Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment. *Brain Connectivity*, 7(7), 401–412. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0509>
- Chen, A. C., Oathes, D. J., Chang, C., Bradley, T., Zhou, Z.-W., Williams, L. M., Glover, G. H., Deisseroth, K., & Etkin, A. (2013). Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(49), 19944–19949. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311772110>
- Chylinski, D. O., Van Egroo, M., Narbutas, J., Grignard, M., Koshmanova, E., Berthomier, C., Berthomier, P., Brandewinder, M., Salmon, E., Bahri, M. A., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Maquet, P., Muto, V., & Vandewalle, G. (2021). Heterogeneity in the links between sleep arousals, amyloid- $\beta$ , and cognition. *JCI Insight*, 6(24), e152858. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152858>
- Chylinski, D., Van Egroo, M., Narbutas, J., Muto, V., Bahri, M. A., Berthomier, C., Salmon, E., Bastin, C., Phillips, C., Collette, F., Maquet, P., Carrier, J., Lina, J.-M., & Vandewalle, G. (2022). Timely coupling of sleep spindles and slow waves linked to early amyloid- $\beta$  burden and predicts memory decline. *eLife*, 11, e78191. <https://doi.org/10.7554/eLife.78191>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Climie, E. A., & Rostad, K. (2011). Test Review: Wechsler Adult Intelligence Scale. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 29(6), 581–586. <https://doi.org/10.1177/0734282911408707>
- Cohen, M. X. (2011). It's about Time. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00002>
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4), 208–218. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>
- Cole, J. H., & Franke, K. (2017). Predicting Age Using Neuroimaging: Innovative Brain Ageing Biomarkers. *Trends in Neurosciences*, 40(12), 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.10.001>
- Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and Task-Evoked Network Architectures of the Human Brain. *Neuron*, 83(1), 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014>
- Cole, M. W., Ito, T., Bassett, D. S., & Schultz, D. H. (2016). Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. *Nature Neuroscience*, 19(12), 1718–1726. <https://doi.org/10.1038/nn.4406>
- Collette, F., & Salmon, E. (2014). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie Française*, 59(1), 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2013.03.006>
- Collins, B., & Tellier, A. (1994). Differences in Conceptual Flexibility with Age as Measured by a Modified Version of the Visual Verbal Test. *Canadian Journal on Aging / La Revue Canadienne Du Vieillissement*, 13(3), 368–377. <https://doi.org/10.1017/S0714980800006188>
- Colwell, C. S. (2011). Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 553–569. <https://doi.org/10.1038/nrn3086>
- Commission européenne. (2018). *Le vieillissement de la population dans l'Union européenne : implications économiques et budgétaires*. Bruxelles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Conway, M. A. (2001). Sensory–perceptual episodic memory and its context: Autobiographical memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1375–1384. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0940>
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self☆. *Journal of Memory and Language*, 53(4), 594–628. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2005.08.005>
- Corriveau-Lecavalier, N., Mellah, S., Clément, F., & Belleville, S. (2019). Evidence of parietal hyperactivation in individuals with mild cognitive impairment who progressed to dementia: A longitudinal fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 24, 101958. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101958>
- Courtney, S. M., & Hinault, T. (2021). When the time is right: Temporal dynamics of brain activity in healthy aging and dementia. *Progress in Neurobiology*, 203, 102076. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102076>
- Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.007>
- Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. In F. I. M. Craik & S. Trehub (Eds.), *Aging and cognitive processes* (pp. 191–211). Plenum Press.
- Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (Eds.). (2000). *Handbook of aging and cognition* (2nd ed.). Erlbaum.
- Croce, P., Quercia, A., Costa, S., & Zappasodi, F. (2018). Circadian Rhythms in Fractal Features of EEG Signals. *Frontiers in Physiology*, 9, 1567. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01567>
- da Silva Castanheira, J., Orozco Perez, H. D., Misic, B., & Baillet, S. (2021). Brief segments of neurophysiological activity enable individual differentiation. *Nature Communications*, 12(1), 5713. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25895-8>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Da Silva Castanheira, J., Wiesman, A. I., Hansen, J. Y., Masic, B., Baillet, S., PREVENT-AD Research Group, & Network Quebec Parkinson. (2023). *The neurophysiological brain-fingerprint of Parkinson's disease*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.03.23285441>
- Daigneault, S., Braun, C. M. J., & Whitaker, H. A. (1992). Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Developmental Neuropsychology*, 8(1), 99–114. <https://doi.org/10.1080/87565649209540518>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*, 160, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Damoiseaux, J. S., & Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: A review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, 213(6), 525–533. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0208-6>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2006). Triple Dissociation in the Medial Temporal Lobes: Recollection, Familiarity, and Novelty. *Journal of Neurophysiology*, 96(4), 1902–1911. <https://doi.org/10.1152/jn.01029.2005>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Deery, H. A., Di Paolo, R., Moran, C., Egan, G. F., & Jamadar, S. D. (2023). The older adult brain is less modular, more integrated, and less efficient at rest: A systematic review of large-scale resting-state functional brain networks in aging. *Psychophysiology*, 60(1), e14159. <https://doi.org/10.1111/psyp.14159>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test: Research edition*. The Psychological Corporation.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of aging and cognition* (3rd ed., pp. 1–54). Erlbaum.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968–980.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), 135–168.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dijk, D. (1999). Circadian variation of EEG power spectra in NREM and REM sleep in humans: Dissociation from body temperature. *Journal of Sleep Research*, *8*(3), 189–195.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00159.x>
- Dijk, D., & Czeisler, C. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of Neuroscience*, *15*(5), 3526–3538.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995>
- Drane, D. L., Yuspeh, R. L., Huthwaite, J. S., & Klingler, L. K. (2002). Demographic characteristics and normative observations for derived Trail Making Test indices. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *15*(1), 39–43.
- Drinkenburg, W. (Pim), Tok, S., & Ahnaou, A. (2022). Functional Neurophysiological Biomarkers of Early-Stage Alzheimer’s Disease: An Experimental Perspective of Network Hyperexcitability in Disease Progression and Pharmacological Interventions. *Alzheimer’s & Dementia*, *18*(S4), e060269. <https://doi.org/10.1002/alz.060269>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Droby, A., Varangis, E., Habeck, C., Hausdorff, J. M., Stern, Y., Mirelman, A., & Maidan, I. (2022). Effects of aging on cognitive and brain inter-network integration patterns underlying usual and dual-task gait performance. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 956744. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.956744>
- ElShafei, H. A., Fornoni, L., Masson, R., Bertrand, O., & Bidet-Caulet, A. (2019). What's in Your Gamma? Activation of the Ventral Fronto-Parietal Attentional Network in Response to Distracting Sounds. *Cerebral Cortex*, bhz119. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz119>
- Engel, T. A., Schölvinck, M. L., & Lewis, C. M. (2021). The diversity and specificity of functional connectivity across spatial and temporal scales. *NeuroImage*, *245*, 118692. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118692>
- Engemann, D. A., Mellot, A., Höchenberger, R., Banville, H., Sabbagh, D., Gemein, L., Ball, T., & Gramfort, A. (2022). A reusable benchmark of brain-age prediction from M/EEG resting-state signals. *NeuroImage*, *262*, 119521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119521>
- Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, *31*(1), 17–28. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90077-D](https://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90077-D)
- Eustache, F., Faure, S., & Desgranges, B. (2018). *Manuel de neuropsychologie*. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=2741435>
- Facer-Childs, E. R., Campos, B. M., Middleton, B., Skene, D. J., & Bagshaw, A. P. (2019). Circadian phenotype impacts the brain's resting-state functional connectivity, attentional performance, and sleepiness. *Sleep*, *42*(5), zsz033. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz033>
- Fagot, D., Mella, N., Borella, E., Ghisletta, P., Lecerf, T., & De Ribaupierre, A. (2018). Intra-Individual Variability from a Lifespan Perspective: A Comparison of Latency and Accuracy Measures. *Journal of Intelligence*, *6*(1), 16. <https://doi.org/10.3390/jintelligence6010016>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Farahani, F. V., Karwowski, W., D'Esposito, M., Betzel, R. F., Douglas, P. K., Sobczak, A. M., Bohaterewicz, B., Marek, T., & Fafrowicz, M. (2022). Diurnal variations of resting-state fMRI data: A graph-based analysis. *NeuroImage*, 256, 119246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119246>
- Farahani, F. V., Karwowski, W., & Lighthall, N. R. (2019). Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 585. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>
- Farina, F. R., Emek-Savaş, D. D., Rueda-Delgado, L., Boyle, R., Kiiski, H., Yener, G., & Whelan, R. (2020). A comparison of resting state EEG and structural MRI for classifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 215, 116795. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116795>
- Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2005). MTI of white matter hyperintensities. *Brain*, 128(12), 2926–2932.
- Fedorenko, E., Duncan, J., & Kanwisher, N. (2013). Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(41), 16616–16621. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315235110>
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 105–118. <https://doi.org/10.1038/nrn2979>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Finnigan, S., & Robertson, I. H. (2011). Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults: Resting theta EEG correlates with cognitive aging. *Psychophysiology*, 48(8), 1083–1087. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01173.x>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Franke, K., & Gaser, C. (2019). Ten Years of BrainAGE as a Neuroimaging Biomarker of Brain Aging: What Insights Have We Gained? *Frontiers in Neurology*, *10*, 789. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00789>
- Frankenberg, C., Schröder, J., Haberkorn, U., Degen, C., & Buchsbaum, M. S. (2020). Cerebral correlates of autobiographical memory in MCI and AD: Evidence from a positron-emission tomography study: Developing topics. *Alzheimer's & Dementia*, *16*(S3), e047415. <https://doi.org/10.1002/alz.047415>
- Freschl, J., Azizi, L. A., Balboa, L., Kaldy, Z., & Blaser, E. (2022). The development of peak alpha frequency from infancy to adolescence and its role in visual temporal processing: A meta-analysis. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *57*, 101146. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101146>
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, *88*(1), 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, *1*(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Gaggioni, G., Ly, J. Q. M., Muto, V., Chellappa, S. L., Jaspar, M., Meyer, C., Delfosse, T., Vanvinckenroye, A., Dumont, R., Coppieters 't Wallant, D., Berthomier, C., Narbutas, J., Van Egroo, M., Luxen, A., Salmon, E., Collette, F., Phillips, C., Schmidt, C., & Vandewalle, G. (2019). Age-related decrease in cortical excitability circadian variations during sleep loss and its links with cognition. *Neurobiology of Aging*, *78*, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.004>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Gamboz, N., Russo, R., & Fox, E. (2002). Age differences and the identity negative priming effect: An updated meta-analysis. *Psychology and Aging, 17*(3), 525–531. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.3.525>
- Garrett, D. D., Epp, S. M., Kleemeyer, M., Lindenberger, U., & Polk, T. A. (2020). Higher performers upregulate brain signal variability in response to more feature-rich visual input. *NeuroImage, 217*, 116836. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116836>
- Garrett, D. D., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2011). The Importance of Being Variable. *The Journal of Neuroscience, 31*(12), 4496–4503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5641-10.2011>
- Garrett, D. D., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2011). Moment-to-moment signal variability in the human brain can inform models of stochastic facilitation now. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(10), 612–612. <https://doi.org/10.1038/nrn3061-c1>
- Garrett, D. D., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2014). Brain Signal Variability is Parametrically Modifiable. *Cerebral Cortex, 24*(11), 2931–2940. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht150>
- Garrett, D. D., Samanez-Larkin, G. R., MacDonald, S. W. S., Lindenberger, U., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2013). Moment-to-moment brain signal variability: A next frontier in human brain mapping? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37*(4), 610–624. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.015>
- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M., Naccache, L., Sitt, J. D., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G. P., Habert, M., Dubois, B., Fallani, F. D. V., Bakardjian, H., Epelbaum, S., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the MEMENTO study group and the INSIGHT-preAD study group. (2020). EEG: A valuable tool to screen for neurodegeneration in preclinical Alzheimer's disease: Biomarkers (non-neuroimaging): EEG and other biomarkers. *Alzheimer's & Dementia, 16*(S5), e039696. <https://doi.org/10.1002/alz.039696>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M.-C., Naccache, L., Diego Sitt, J., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G., Habert, M.-O., Dubois, B., De Vico Fallani, F., Bakardjian, H., Epelbaum, S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, *142*(7), 2096–2112. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>
- Giambra, L. M., & Quilter, R. E. (1988). Sustained attention in adulthood: A unique, large-sample, longitudinal and multicohort analysis using the Mackworth Clock-Test. *Psychology and Aging*, *3*(1), 75–83. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.3.1.75>
- Gifford, G., Crossley, N., Kempton, M. J., Morgan, S., Dazzan, P., Young, J., & McGuire, P. (2020). Resting state fMRI based multilayer network configuration in patients with schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *25*, 102169. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102169>
- Gola, M., Magnuski, M., Szumska, I., & Wróbel, A. (2013). EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects. *International Journal of Psychophysiology*, *89*(3), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.007>
- Golchert, J., Smallwood, J., Jefferies, E., Seli, P., Huntenburg, J. M., Liem, F., Lauckner, M. E., Oligschläger, S., Bernhardt, B. C., Villringer, A., & Margulies, D. S. (2017). Individual variation in intentionality in the mind-wandering state is reflected in the integration of the default-mode, fronto-parietal, and limbic networks. *NeuroImage*, *146*, 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.025>
- Goyal, A., Miller, J., Qasim, S. E., Watrous, A. J., Zhang, H., Stein, J. M., Inman, C. S., Gross, R. E., Willie, J. T., Lega, B., Lin, J.-J., Sharan, A., Wu, C., Sperling, M. R., Sheth, S. A., McKhann, G. M., Smith, E. H., Schevon, C., & Jacobs, J. (2020). Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. *Nature Communications*, *11*(1), 2469. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15670-6>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Grady, C. L., & Garrett, D. D. (2014). Understanding variability in the BOLD signal and why it matters for aging. *Brain Imaging and Behavior*, 8(2), 274–283. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9253-0>
- Gramfort, A. (2013). MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267>
- Greenwood, P. M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypothesis. *Neuropsychology*, 21(6), 657–673.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Grieder, M., Crinelli, R. M., Koenig, T., Wahlund, L.-O., Dierks, T., & Wirth, M. (2012). Electrophysiological and behavioral correlates of stable automatic semantic retrieval in aging. *Neuropsychologia*, 50(1), 160–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.014>
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Grover, S., Wen, W., Viswanathan, V., Gill, C. T., & Reinhart, R. M. G. (2022). Long-lasting, dissociable improvements in working memory and long-term memory in older adults with repetitive neuromodulation. *Nature Neuroscience*, 25(9), 1237–1246. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01132-3>
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2003). Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: A prospective MRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1929–1941.
- Guzmán-Vélez, E., Diez, I., Schoemaker, D., Pardilla-Delgado, E., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Lopera, F., Sepulcre, J., & Quiroz, Y. T. (2022). Amyloid- $\beta$  and tau pathologies relate to distinctive brain dysconnectomics in preclinical

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(15), e2113641119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113641119>
- Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Archives of Neurology*, *44*(1), 21–23.
- Haegens, S., Cousijn, H., Wallis, G., Harrison, P. J., & Nobre, A. C. (2014). Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *NeuroImage*, *92*, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.049>
- Hempel, H., O'Bryant, S. E., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Masters, C. L., Lista, S., Kiddle, S. J., Batrla, R., & Blennow, K. (2018). Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: Mapping the road to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, *14*(11), 639–652. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0079-7>
- Hempel, H., Toschi, N., Baldacci, F., Zetterberg, H., Blennow, K., Kilimann, I., Teipel, S. J., Cavedo, E., Melo Dos Santos, A., Epelbaum, S., Lamari, F., Genthon, R., Dubois, B., Floris, R., Garaci, F., Lista, S., & Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). (2018). Alzheimer's disease biomarker-guided diagnostic workflow using the added value of six combined cerebrospinal fluid candidates: A $\beta$ <sub>1-42</sub>, total-tau, phosphorylated-tau, NFL, neurogranin, and YKL-40. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 492–501. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.11.015>
- Hampson, M., Driesen, N. R., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2006). Brain Connectivity Related to Working Memory Performance. *The Journal of Neuroscience*, *26*(51), 13338–13343. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006>
- Hampson, M., Driesen, N., Roth, J. K., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2010). Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magnetic Resonance Imaging*, *28*(8), 1051–1057. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.021>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Han, L., Savalia, N. K., Chan, M. Y., Agres, P. F., Nair, A. S., & Wig, G. S. (2018). Functional Parcellation of the Cerebral Cortex Across the Human Adult Lifespan. *Cerebral Cortex*, 28(12), 4403–4423. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy218>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Harris, A. M., Dux, P. E., Jones, C. N., & Mattingley, J. B. (2017). Distinct roles of theta and alpha oscillations in the involuntary capture of goal-directed attention. *NeuroImage*, 152, 171–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.008>
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 22, pp. 193–225). Academic Press.
- He, L., Wang, X., Zhuang, K., & Qiu, J. (2020). Decreased Dynamic Segregation but Increased Dynamic Integration of the Resting-state Functional Networks During Normal Aging. *Neuroscience*, 437, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.030>
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Girton, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., ... & Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: Evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 14(4), 410–423.
- Heine, M. K., Ober, B. A., & Shenaut, G. K. (1999). Naturally occurring and experimentally induced tip-of-the-tongue experiences in three adult age groups. *Psychology and Aging*, 14(3), 445–457.
- Herweg, N. A., Apitz, T., Leicht, G., Mulert, C., Fuentemilla, L., & Bunzeck, N. (2016). Theta-Alpha Oscillations Bind the Hippocampus, Prefrontal Cortex, and Striatum during Recollection: Evidence from Simultaneous EEG-fMRI. *Journal of Neuroscience*, 36(12), 3579–3587. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3629-15.2016>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Hinault, T., Baillet, S., & Courtney, S. M. (2023). Age-related changes of deep-brain neurophysiological activity. *Cerebral Cortex*, 33(7), 3960–3968. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac319>
- Hinault, T., Kraut, M., Bakker, A., Dagher, A., & Courtney, S. M. (n.d.). *Disrupted Neural Synchrony Mediates the Relationship between White Matter Integrity and Cognitive Performance in Older Adults*. 13.
- Hinault, T., Mijalkov, M., Pereira, J. B., Volpe, G., Bakke, A., & Courtney, S. M. (2021). Age-related differences in network structure and dynamic synchrony of cognitive control. *NeuroImage*, 236, 118070. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118070>
- Hot, P., & Delplanque, S. (2013). *Électrophysiologie de la cognition*. Dunod.
- Hu, S., Lai, Y., Valdes-Sosa, P. A., Bringas-Vega, M. L., & Yao, D. (2018). How do reference montage and electrodes setup affect the measured scalp EEG potentials? *Journal of Neural Engineering*, 15(2), 026013. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaa13f>
- Huang, C.-M., Polk, T. A., Goh, J. O., & Park, D. C. (2012). Both left and right posterior parietal activations contribute to compensatory processes in normal aging. *Neuropsychologia*, 50(1), 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.022>
- Huber, R., Mäki, H., Rosanova, M., Casarotto, S., Canali, P., Casali, A. G., Tononi, G., & Massimini, M. (2013). Human Cortical Excitability Increases with Time Awake. *Cerebral Cortex*, 23(2), 1–7. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs014>
- Inglis, J., & Caird, W. K. (1963). Age differences in successive responses to simultaneous stimulation. *Canadian Journal of Psychology / Revue Canadienne de Psychologie*, 17(1), 98–105. <https://doi.org/10.1037/h0083265>
- Ishii, R., Canuet, L., Aoki, Y., Hata, M., Iwase, M., Ikeda, S., Nishida, K., & Ikeda, M. (2017). Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Connectivity, and Signal Complexity. *Neuropsychobiology*, 75(4), 151–161.  
<https://doi.org/10.1159/000486870>
- Jauny, G., Eustache, F., & Hinault, T. (2022). Connectivity dynamics and cognitive variability during aging. *Neurobiology of Aging*, 118, 99–105.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.07.001>
- Jensen, O., Gips, B., Bergmann, T. O., & Bonnefond, M. (2014). Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends in Neurosciences*, 37(7), 357–369. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.04.001>
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186>
- Jensen, O., Spaak, E., & Zumer, J. M. (2014). Human Brain Oscillations: From Physiological Mechanisms to Analysis and Cognition. In S. Supek & C. J. Aine (Eds.), *Magnetoencephalography* (pp. 359–403). Springer Berlin Heidelberg.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-33045-2\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-33045-2_17)
- Jockwitz, C., & Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging—Differential insights from studies across the lifespan vs. Amongst the old. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 473(5), 793–803. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02520-7>
- Kennedy, K. M., Erickson, K. I., Rodrigue, K. M., Voss, M. W., Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Acker, J. D., & Raz, N. (2009). Age-related differences in regional brain volumes: A comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1657–1676.
- Kessels, R. P. C., Van Zandvoort, M. J. E., Postma, A., Kappelle, L. J., & De Haan, E. H. F. (2000). The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and Normative Data. *Applied Neuropsychology*, 7(4), 252–258. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704\\_8](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704_8)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Khazaie, H., Veronese, M., Noori, K., Emamian, F., Zarei, M., Ashkan, K., Leschziner, G. D., Eickhoff, C. R., Eickhoff, S. B., Morrell, M. J., Osorio, R. S., Spiegelhalter, K., Tahmasian, M., & Rosenzweig, I. (2017). Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.013>
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*, 55(4), 352–358. <https://doi.org/10.1037/h0043688>
- Klerman, E. B., & Dijk, D.-J. (2008). Age-Related Reduction in the Maximal Capacity for Sleep—Implications for Insomnia. *Current Biology*, 18(15), 1118–1123. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.06.047>
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2–3), 169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
- Knyazeva, M. G., Barzegaran, E., Vildavski, V. Y., & Demonet, J.-F. (2018). Aging of human alpha rhythm. *Neurobiology of Aging*, 69, 261–273. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.018>
- Koen, J. D., & Rugg, M. D. (2019). Neural Dedifferentiation in the Aging Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(7), 547–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.04.012>
- Koller, D. P., Schirner, M., & Ritter, P. (2024). Human connectome topology directs cortical traveling waves and shapes frequency gradients. *Nature Communications*, 15(1), 3570. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47860-x>
- Kondratova, A. A., & Kondratov, R. V. (2012). The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(5), 325–335. <https://doi.org/10.1038/nrn3208>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kozora, E., & Cullum, C. M. (1995). Generative naming in normal aging: Total output and qualitative changes using phonemic and semantic constraints. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(4), 313–320. <https://doi.org/10.1080/13854049508400495>
- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of london procedure: A standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(6), 840–850. <https://doi.org/10.1080/01688639408402697>
- Kumral, D., Şansal, F., Cesnaite, E., Mahjoory, K., Al, E., Gaebler, M., Nikulin, V. V., & Villringer, A. (2020). BOLD and EEG signal variability at rest differently relate to aging in the human brain. *NeuroImage*, 207, 116373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116373>
- La Corte, V., Sperduti, M., Malherbe, C., Vialatte, F., Lion, S., Gallarda, T., Oppenheim, C., & Piolino, P. (2016). Cognitive Decline and Reorganization of Functional Connectivity in Healthy Aging: The Pivotal Role of the Salience Network in the Prediction of Age and Cognitive Performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00204>
- Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A. D., Ulbert, I., & Schroeder, C. E. (2008). Entrainment of Neuronal Oscillations as a Mechanism of Attentional Selection. *Science*, 320(5872), 110–113. <https://doi.org/10.1126/science.1154735>
- Lakatos, P., Shah, A. S., Knuth, K. H., Ulbert, I., Karmos, G., & Schroeder, C. E. (2005a). An Oscillatory Hierarchy Controlling Neuronal Excitability and Stimulus Processing in the Auditory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 94(3), 1904–1911. <https://doi.org/10.1152/jn.00263.2005>
- Lakatos, P., Shah, A. S., Knuth, K. H., Ulbert, I., Karmos, G., & Schroeder, C. E. (2005b). An Oscillatory Hierarchy Controlling Neuronal Excitability and Stimulus Processing in the Auditory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 94(3), 1904–1911. <https://doi.org/10.1152/jn.00263.2005>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lebar, N., Danna, J., Moré, S., Mouchnino, L., & Blouin, J. (2017). On the neural basis of sensory weighting: Alpha, beta and gamma modulations during complex movements. *NeuroImage*, *150*, 200–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.043>
- Lee, S.-H., & Dan, Y. (2012). Neuromodulation of Brain States. *Neuron*, *76*(1), 209–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.012>
- Lehnertz, K., Geier, C., Rings, T., & Stahn, K. (2017). Capturing time-varying brain dynamics. *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, *5*, 2. <https://doi.org/10.1051/epjnbp/2017001>
- Lehnertz, K., Rings, T., & Bröhl, T. (2021). Time in Brain: How Biological Rhythms Impact on EEG Signals and on EEG-Derived Brain Networks. *Frontiers in Network Physiology*, *1*, 755016. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2021.755016>
- Li, R., Zhang, S., Yin, S., Ren, W., He, R., & Li, J. (2018). The fronto-insular cortex causally mediates the default-mode and central-executive networks to contribute to individual cognitive performance in healthy elderly. *Human Brain Mapping*, *39*(11), 4302–4311. <https://doi.org/10.1002/hbm.24247>
- Li, S.-C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., Prinz, W., & Baltes, P. B. (2004). Transformations in the Couplings Among Intellectual Abilities and Constituent Cognitive Processes Across the Life Span. *Psychological Science*, *15*(3), 155–163. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.01503003.x>
- Li, S.-C., Lindenberger, U., & Sikström, S. (2001). Aging cognition: From neuromodulation to representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*(11), 479–486. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01769-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01769-1)
- Liebe, S., Hoerzer, G. M., Logothetis, N. K., & Rainer, G. (2012a). Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. *Nature Neuroscience*, *15*(3), 456–462. <https://doi.org/10.1038/nn.3038>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Liebe, S., Hoerzer, G. M., Logothetis, N. K., & Rainer, G. (2012b). Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. *Nature Neuroscience*, *15*(3), 456–462. <https://doi.org/10.1038/nn.3038>
- Liem, F., Varoquaux, G., Kynast, J., Beyer, F., Kharabian Masouleh, S., Huntenburg, J. M., Lampe, L., Rahim, M., Abraham, A., Craddock, R. C., Riedel-Heller, S., Luck, T., Loeffler, M., Schroeter, M. L., Witte, A. V., Villringer, A., & Margulies, D. S. (2017). Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment. *NeuroImage*, *148*, 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.005>
- Lindenberger, U. (2014). Human cognitive aging: *Corriger la fortune?* *Science*, *346*(6209), 572–578. <https://doi.org/10.1126/science.1254403>
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, *9*(3), 339–355.
- Lindenberger, U., & Chicherio, C. (2008). Développement intellectuel au cours du cycle de vie: Sources de variabilité et niveaux d'analys. *L'Année Psychologique*, *108*(04), 757. <https://doi.org/10.4074/S0003503308004077>
- Lindenberger, U., Li, S. C., & Brehmer, Y. (2002). La variabilité dans le vieillissement comportemental : Conséquence et agent du changement ontogénétique. In J. Lautrey, B. Mazoyer, & B. van Geert (Eds.), *Invariants et variabilités dans les sciences cognitives* (pp. 315-334). Editions de la Maison des Sciences de l'Homme.
- Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*, *77*(6), 1002–1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007>
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Logan, R. W., & McClung, C. A. (2019). Rhythms of life: Circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(1), 49–65. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0088-y>
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-recruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, 33(5), 827–840.
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R., & Sellers, A. H. (2001). COWAT Metanorms Across Age, Education, and Gender. *Applied Neuropsychology*, 8(3), 161–166. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0803\\_5](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0803_5)
- Lopez, M. E., Aurtenetxe, S., Pereda, E., Cuesta, P., Castellanos, N. P., Bruñeira, R., Niso, G., Maestro, F., & Bajo, R. (2014). Cognitive reserve is associated with the functional organization of the brain in healthy aging: A MEG study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00125>
- López-Madrona, V. J., Pérez-Montoyo, E., Álvarez-Salvado, E., Moratal, D., Herreras, O., Pereda, E., Mirasso, C. R., & Canals, S. (2020). Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. *eLife*, 9, e57313. <https://doi.org/10.7554/eLife.57313>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Luck, S. J., Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 432–440. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01545-X](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01545-X)
- Lundqvist, M., Herman, P., Warden, M. R., Brincat, S. L., & Miller, E. K. (2018). Gamma and beta bursts during working memory readout suggest roles in its volitional control. *Nature Communications*, 9(1), 394. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02791-8>
- Ly, J. Q. M., Gaggioni, G., Chellappa, S. L., Papachilleos, S., Brzozowski, A., Borsu, C., Rosanova, M., Sarasso, S., Middleton, B., Luxen, A., Archer, S. N., Phillips, C., Dijk, D.-J., Maquet, P., Massimini, M., & Vandewalle, G. (2016). Circadian regulation of human cortical excitability. *Nature Communications*, 7(1), 11828. <https://doi.org/10.1038/ncomms11828>
- Ma, J., Kim, M., Kim, J., Hong, G., Namgung, E., Park, S., Lim, S. M., Lyoo, I. K., & Yoon, S. (2020). Decreased functional connectivity within the salience network after two-week morning bright light exposure in individuals with sleep disturbances: A preliminary randomized controlled trial. *Sleep Medicine*, 74, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.009>
- Madden, D. J., Costello, M. C., Dennis, N. A., Davis, S. W., Shepler, A. M., Spaniol, J., Bucur, B., & Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *NeuroImage*, 52(2), 643–657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.249>
- Malagurski, B., Liem, F., Oswald, J., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2020a). Functional dedifferentiation of associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *NeuroImage*, 214, 116680. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116680>
- Malagurski, B., Liem, F., Oswald, J., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2020b). Longitudinal functional brain network reconfiguration in healthy aging. *Human Brain Mapping*, 41(17), 4829–4845. <https://doi.org/10.1002/hbm.25161>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Manenti, R., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2011). Successful physiological aging and episodic memory: A brain stimulation study. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.027>
- Mattar, M. G., Cole, M. W., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2015). A Functional Cartography of Cognitive Systems. *PLOS Computational Biology*, 11(12), e1004533. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004533>
- Mattay, Venkata. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., Meyer-Lindenberg, A., Goldberg, T. E., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, 392(1–2), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.09.025>
- Mayr, U., & Liebscher, T. (2001). Is there an age deficit in the selection of mental sets? *European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1–2), 47–69. <https://doi.org/10.1080/09541440042000214>
- Mazaheri, A., Slagter, H. A., Thut, G., & Foxe, J. J. (2018). Orchestration of brain oscillations: Principles and functions. *European Journal of Neuroscience*, 48(7), 2385–2388. <https://doi.org/10.1111/ejn.14189>
- McIntosh, A. R. (2010). The Development of a Noisy Brain. *Archives Italiennes de Biologie*, 148, 223–337. <https://doi.org/10.4449/aib.v148i3.1225>
- McIntosh, A. R., Kovacevic, N., & Itier, R. J. (2008). Increased Brain Signal Variability Accompanies Lower Behavioral Variability in Development. *PLoS Computational Biology*, 4(7), e1000106. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000106>
- Medaglia, J. D., Lynall, M.-E., & Bassett, D. S. (2015). Cognitive Network Neuroscience. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(8), 1471–1491. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00810](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00810)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Mejia, S., Pineda, D., Alvarez, L. M., & Ardila, A. (1998). Individual Differences in Memory and Executive Function Abilities During Normal Aging. *International Journal of Neuroscience*, 95(3–4), 271–284. <https://doi.org/10.3109/00207459809003345>
- Mella, N., Fagot, D., Lecerf, T., & De Ribaupierre, A. (2015). Working memory and intraindividual variability in processing speed: A lifespan developmental and individual-differences study. *Memory & Cognition*, 43(3), 340–356. <https://doi.org/10.3758/s13421-014-0491-1>
- Menon, B. (2019). Towards a new model of understanding – The triple network, psychopathology and the structure of the mind. *Medical Hypotheses*, 133, 109385. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109385>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Mierau, A., Klimesch, W., & Lefebvre, J. (2017). State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience*, 360, 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.037>
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J.-F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A., ... Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to  $\alpha$ -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *The Lancet Neurology*, 20(8), 671–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00176-9)
- Miraglia, F., Vecchio, F., & Rossini, P. M. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, 317, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.057>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Missonnier, P., Herrmann, F. R., Michon, A., Fazio-Costa, L., Gold, G., & Giannakopoulos, P. (2010). Early disturbances of gamma band dynamics in mild cognitive impairment. *Journal of Neural Transmission*, 117(4), 489–498. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0384-9>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Monk, T. H. (2005). Aging Human Circadian Rhythms: Conventional Wisdom May Not Always Be Right. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 366–374. <https://doi.org/10.1177/0748730405277378>
- Mouloua, M., & Parasuraman, R. (1995). Aging and Cognitive Vigilance: Effects of Spatial Uncertainty and Event Rate. *Experimental Aging Research*, 21(1), 17–32. <https://doi.org/10.1080/03610739508254265>
- Mucha, P. J., Richardson, T., Macon, K., Porter, M. A., & Onnela, J.-P. (2010). Community Structure in Time-Dependent, Multiscale, and Multiplex Networks. *Science*, 328(5980), 876–878. <https://doi.org/10.1126/science.1184819>
- Muller, L., Chavane, F., Reynolds, J., & Sejnowski, T. J. (2018). Cortical travelling waves: Mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(5), 255–268. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.20>
- Munn, R. G. K., Hardcastle, K., Porter, B., & Bilkey, D. (2017). Circadian-scale periodic bursts in theta and gamma-band coherence between hippocampus, cingulate and insular cortices. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 3, 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.04.001>
- Murdock, M. H., Yang, C.-Y., Sun, N., Pao, P.-C., Blanco-Duque, C., Kahn, M. C., Kim, T., Lavoie, N. S., Victor, M. B., Islam, M. R., Galiana, F., Leary, N., Wang, S., Bubnys, A., Ma, E., Akay,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- L. A., Sneve, M., Qian, Y., Lai, C., ... Tsai, L.-H. (2024). Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid. *Nature*, 627(8002), 149–156. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07132-6>
- Nakamura, K., Brown, R. A., Narayanan, S., Collins, D. L., & Arnold, D. L. (2015). Diurnal fluctuations in brain volume: Statistical analyses of MRI from large populations. *NeuroImage*, 118, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.077>
- Narbutas, J., Chylinski, D., Van Egroo, M., Bahri, M. A., Koshmanova, E., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Luxen, A., Balteau, E., Phillips, C., Maquet, P., Salmon, E., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021). Positive Effect of Cognitive Reserve on Episodic Memory, Executive and Attentional Functions Taking Into Account Amyloid-Beta, Tau, and Apolipoprotein E Status. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 666181. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.666181>
- Narbutas, J., Egroo, M. V., Chylinski, D., González, P. V., Jimenez, C. G., Besson, G., Ghaemmaghami, P., Hammad, G., Muto, V., Schmidt, C., Luxen, A., Salmon, E., Maquet, P., Bastin, C., Vandewalle, G., & Collette, F. (2019). Cognitive efficiency in late midlife is linked to lifestyle characteristics and allostatic load. *Aging*, 11(17), 7169–7186. <https://doi.org/10.18632/aging.102243>
- Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Bahri, M. A., Koshmanova, E., Talwar, P., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Luxen, A., Balteau, E., Phillips, C., Maquet, P., Salmon, E., Bastin, C., Vandewalle, G., & Collette, F. (2021). Associations Between Cognitive Complaints, Memory Performance, Mood, and Amyloid- $\beta$  Accumulation in Healthy Amyloid Negative Late-Midlife Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(1), 127–141. <https://doi.org/10.3233/JAD-210332>
- Nations Unies. (2019). *World Population Ageing 2019*. Département des affaires économiques et sociales.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: A longitudinal study. *NeuroImage*, *133*, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.029>
- Nir, R.-R., Lev, R., Moont, R., Granovsky, Y., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2008). Neurophysiology of the Cortical Pain Network: Revisiting the Role of S1 in Subjective Pain Perception Via Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA). *The Journal of Pain*, *9*(11), 1058–1069. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.06.008>
- Nyberg, L., Backman, L., Erngrund, K., Olofsson, U., & Nilsson, L.-G. (1996). Age Differences in Episodic Memory, Semantic Memory, and Priming: Relationships to Demographic, Intellectual, and Biological Factors. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *51B*(4), P234–P240. <https://doi.org/10.1093/geronb/51B.4.P234>
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(5), 292–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Orban, C., Kong, R., Li, J., Chee, M. W. L., & Yeo, B. T. T. (2020). Time of day is associated with paradoxical reductions in global signal fluctuation and functional connectivity. *PLOS Biology*, *18*(2), e3000602. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000602>
- Organisation mondiale de la santé. (2015). *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*. Genève.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging, 17*(2), 299–320. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology, 60*(1), 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Partington, J. E., & Leiter, R. G. (1949). Partington's Pathways Test. *Psychological Service Center Bulletin, 1*, 9–20.
- Pedersen, M., Zalesky, A., Omidvarnia, A., & Jackson, G. D. (2018). Multilayer network switching rate predicts brain performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 115*(52), 13376–13381. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814785115>
- Pedersen, R., Geerligs, L., Andersson, M., Gorbach, T., Avelar-Pereira, B., Wählin, A., Rieckmann, A., Nyberg, L., & Salami, A. (2021). When functional blurring becomes deleterious: Reduced system segregation is associated with less white matter integrity and cognitive decline in aging. *NeuroImage, 242*, 118449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118449>
- Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L. G., Ingvar, M., & Buckner, R. L. (2006). Structure–function correlates of cognitive decline in aging. *Cerebral Cortex, 16*(7), 907–915.
- Petrican, R., Taylor, M. J., & Grady, C. L. (2017). Trajectories of brain system maturation from childhood to older adulthood: Implications for lifespan cognitive functioning. *NeuroImage, 163*, 125–149. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.025>
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2005). Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *NeuroImage, 26*(3), 891–899.
- Phillips, S., & Takeda, Y. (2010). Frontal–parietal synchrony in elderly EEG for visual search. *International Journal of Psychophysiology, 75*(1), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.11.001>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Piolino, P., Belliard, S., Desgranges, B., Perron, M., & Eustache, F. (2003). Autobiographical Memory and Autoneotic Consciousness in a case of Semantic Dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 20(7), 619–639. <https://doi.org/10.1080/02643290242000899>
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Insignini, M., & Eustache, F. (2006). Autobiographical memory, autoeotic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychology and Aging*, 21(3), 510–525. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.3.510>
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2000). *La mémoire autobiographique: Théorie et pratique*. Solal.
- Pishdadian, S., Hoang, N. V., Baker, S., Moscovitch, M., & Rosenbaum, R. S. (2020). Not only memory: Investigating the sensitivity and specificity of the Mnemonic Similarity Task in older adults. *Neuropsychologia*, 149, 107670. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107670>
- Poitrenaud, J., Deweer, B., Kalafat, M., & Van der Linden, M. (2007). *CVLT: Test d'apprentissage et de mémoire verbale*. ECPA.
- Poldrack, R. (2006). Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(2), 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.12.004>
- Pusil, S., Dimitriadis, S. I., López, M. E., Pereda, E., & Maestú, F. (2019). Aberrant MEG multi-frequency phase temporal synchronization predicts conversion from mild cognitive impairment-to-Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 24, 101972. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101972>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raoux, N., Le Goff, M., Auriacombe, S., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2010). Fluences verbales sémantiques et littérales: Normes en population générale chez des sujets âgés de 70 ans et plus

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

issus de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*, 166(6–7), 594–605.

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.01.012>

- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of aging and cognition* (Vol. 2, pp. 1–90). Erlbaum.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J. M., Briggs, S. D., Loken, W. J., Thornton, A. E., & Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7(3), 268–282.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences, and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676–1689.
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates, and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730–748.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Mikels, J. A. (2006). The aging mind and brain: Implications of enduring plasticity for behavioral and cultural change. In P. B. Baltes, P. A. Reuter-Lorenz, & F. Rösler (Eds.), *Lifespan development and the brain: The perspective of biocultural co-constructivism* (pp. 255–276). Cambridge University Press.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: A new look at old problems. *Journal of Gerontology: Series B*, 65(4), 405–415.
- Reuter-Lorenz, P. A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(9), 394–400. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01957-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01957-5)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: Reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.016>
- Rey, A. (1959). *Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes*. ECPA.
- Rey, A. (1960). *Test de la figure complexe de Rey: Guide d'utilisation et d'interprétation*. Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Ribot, T. (1881). *Les maladies de la mémoire* [The diseases of memory]. Germer Baillière.
- Rico Duarte, L., Jiménez, M., Syssau, A., & Launay, M. (2004). Étude de la sensibilité d'une batterie d'épreuves sémantiques au vieillissement normal et à l'évolution de la maladie d'Alzheimer. *European Review of Applied Psychology*, 54(3), 143–155. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2003.10.002>
- Ridderinkhof, K. R., Span, M. M., & Van Der Molen, M. W. (2002). Perseverative Behavior and Adaptive Control in Older Adults: Performance Monitoring, Rule Induction, and Set Shifting. *Brain and Cognition*, 49(3), 382–401. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1506>
- Rizzolo, L., Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Besson, G., Baillet, M., Ali Bahri, M., Salmon, E., Maquet, P., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021a). Relationship between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging. *Brain and Cognition*, 148, 105680. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105680>
- Rizzolo, L., Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Besson, G., Baillet, M., Ali Bahri, M., Salmon, E., Maquet, P., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021b). Relationship

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging. *Brain and Cognition*, *148*, 105680. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105680>
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Park, D. C. (2009). Beta-Amyloid Deposition and the Aging Brain. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 436–450. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9118-x>
- Rodriguez-Aranda, C., & Martinussen, M. (2006). Age-Related Differences in Performance of Phonemic Verbal Fluency Measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): A Meta-Analytic Study. *Developmental Neuropsychology*, *30*(2), 697–717. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn3002\\_3](https://doi.org/10.1207/s15326942dn3002_3)
- Roger, E., Banjac, S., Thiebaut De Schotten, M., & Baciú, M. (2022). Missing links: The functional unification of language and memory (LUM). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *133*, 104489. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.012>
- Rossi, S., Miniussi, C., Pasqualetti, P., Babiloni, C., Rossini, P. M., & Cappa, S. F. (2004). Age-Related Functional Changes of Prefrontal Cortex in Long-Term Memory: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, *24*(36), 7939–7944. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0703-04.2004>
- Rossini, P. M., Di Iorio, R., Vecchio, F., Anfossi, M., Babiloni, C., Bozzali, M., Bruni, A. C., Cappa, S. F., Escudero, J., Fraga, F. J., Giannakopoulos, P., Guntekin, B., Logroscino, G., Marra, C., Miraglia, F., Panza, F., Tecchio, F., Pascual-Leone, A., & Dubois, B. (2020). Early diagnosis of Alzheimer’s disease: The role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, *131*(6), 1287–1310. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.003>
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, *37*(4), 433–440. <https://doi.org/10.1093/geront/37.4.433>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rutter, L. A., Vahia, I. V., Forester, B. P., Ressler, K. J., & Germine, L. (2020). Heterogeneous Indicators of Cognitive Performance and Performance Variability Across the Lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 62. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00062>
- Sala-Llonch, R., Bartr s-Faz, D., & Junqu , C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: A review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J. W., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Rosen, B. R., Fischl, B., Corkin, S., & Rosas, H. D. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 26(8), 1215–1227.
- Salthouse, T. A. (1990). Working memory as a processing resource in cognitive aging. *Developmental Review*, 10(1), 101–124. [https://doi.org/10.1016/0273-2297\(90\)90006-P](https://doi.org/10.1016/0273-2297(90)90006-P)
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 754–760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>
- Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1037/pag0000288>
- Salthouse, T. A. (1985). Speed of behavior and its implications for cognition. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (2nd ed., pp. 400–426). Van Nostrand Reinhold.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Salthouse, T. A. (1994). The aging of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 535–543.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428.
- Salthouse, T. A., Rogan, J. D., & Prill, K. A. (1984). Division of attention: Age differences on a visually presented memory task. *Memory & Cognition*, 12(6), 613–620.  
<https://doi.org/10.3758/BF03213350>
- Schmidt, C., Collette, F., Cajochen, C., & Peigneux, P. (2007). A time to think: Circadian rhythms in human cognition. *Cognitive Neuropsychology*, 24(7), 755–789.  
<https://doi.org/10.1080/02643290701754158>
- Schmidt, C., Peigneux, P., & Cajochen, C. (2012). Age-Related Changes in Sleep and Circadian Rhythms: Impact on Cognitive Performance and Underlying Neuroanatomical Networks. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00118>
- Section: CM | (STATS3) Statistiques | ECAMPUS UNICAEN. (n.d.). Retrieved October 13, 2024, from <https://ecampus.unicaen.fr/course/view.php?id=56796&section=2>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Setton, R., Mwilambwe-Tshilobo, L., Girn, M., Lockrow, A. W., Baracchini, G., Hughes, C., Lowe, A. J., Cassidy, B. N., Li, J., Luh, W.-M., Bzdok, D., Leahy, R. M., Ge, T., Margulies, D. S., Misić, B., Bernhardt, B. C., Stevens, W. D., De Brigard, F., Kundu, P., ... Spreng, R. N. (2022). Age differences in the functional architecture of the human brain. *Cerebral Cortex*, 33(1), 114–134. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac056>
- Sleimen-Malkoun, R., Perdakis, D., Müller, V., Blanc, J.-L., Huys, R., Temprado, J.-J., & Jirsa, V. K. (2015). Brain Dynamics of Aging: Multiscale Variability of EEG Signals at Rest and during

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

an Auditory Oddball Task. *Eneuro*, 2(3), ENEURO.0067-14.2015.  
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0067-14.2015>

Smit, D. J. A., de Geus, E. J. C., Boersma, M., Boomsma, D. I., & Stam, C. J. (2016). Life-Span Development of Brain Network Integration Assessed with Phase Lag Index Connectivity and Minimum Spanning Tree Graphs. *Brain Connectivity*, 6(4), 312–325.  
<https://doi.org/10.1089/brain.2015.0359>

Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>

Snipes, S., Krugliakova, E., Meier, E., & Huber, R. (2022). The Theta Paradox: 4-8 Hz EEG Oscillations Reflect Both Sleep Pressure and Cognitive Control. *The Journal of Neuroscience*, 42(45), 8569–8586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1063-22.2022>

Snipes, S., Meier, E., Meissner, S. N., Landolt, H.-P., & Huber, R. (2023). How and when EEG reflects changes in neuronal connectivity due to time awake. *iScience*, 26(7), 107138.  
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107138>

Sporns, O. (2011). *Networks of the brain*. MIT Press.

Sporns, O. (2013). Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.015>

Sporns, O. (2018). Graph theory methods: Applications in brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(2), 111–121. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/osporns>

Sporns, O., & Betzel, R. F. (2016a). Modular Brain Networks. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 613–640. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033634>

Sporns, O., & Betzel, R. F. (2016b). Modular Brain Networks. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 613–640. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033634>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain activity between young and old adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1178–1194.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232–243. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232>
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(34), 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Stam, C. J., & Van Straaten, E. C. W. (2012). Go with the flow: Use of a directed phase lag index (dPLI) to characterize patterns of phase relations in a large-scale model of brain dynamics. *NeuroImage*, 62(3), 1415–1428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.050>
- Stanley, M. L., Simpson, S. L., Dagenbach, D., Lyday, R. G., Burdette, J. H., & Laurienti, P. J. (2015). Changes in Brain Network Efficiency and Working Memory Performance in Aging. *PLOS ONE*, 10(4), e0123950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123950>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Tadel, F., Bock, E., Niso, G., Mosher, J. C., Cousineau, M., Pantazis, D., Leahy, R. M., & Baillet, S. (2019). MEG/EEG Group Analysis With Brainstorm. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 76. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00076>
- Tanabe, S., Bo, A., White, M., Parker, M., Farahbakhsh, Z., Ballweg, T., Casey, C., Betthausen, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Christian, B., Bendlin, B. B., Johnson, S., & Sanders, R. D. (2020). Cohort study of electroencephalography markers of amyloid-tau-neurodegeneration pathology. *Brain Communications*, *2*(2), fcaa099. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa099>
- Thiebaut De Schotten, M., Dell'Acqua, F., Ratiu, P., Leslie, A., Howells, H., Cabanis, E., Iba-Zizen, M. T., Plaisant, O., Simmons, A., Dronkers, N. F., Corkin, S., & Catani, M. (2015). From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes. *Cerebral Cortex*, *25*(12), 4812–4827. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv173>
- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Tian, S., Chattun, M. R., Zhang, S., Bi, K., Tang, H., Yan, R., Wang, Q., Yao, Z., & Lu, Q. (2019). Dynamic community structure in major depressive disorder: A resting-state MEG study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *92*, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.12.006>
- Tóth, B., Kardos, Z., File, B., Boha, R., Stam, C. J., & Molnár, M. (2014). Frontal midline theta connectivity is related to efficiency of WM maintenance and is affected by aging. *Neurobiology of Learning and Memory*, *114*, 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.04.009>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Tóth-Fáber, E., Nemeth, D., & Janacsek, K. (2023). Lifespan developmental invariance in memory consolidation: Evidence from procedural memory. *PNAS Nexus*, 2(3), pgad037. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad037>
- Trefler, A., Sadeghi, N., Thomas, A. G., Pierpaoli, C., Baker, C. I., & Thomas, C. (2016). Impact of time-of-day on brain morphometric measures derived from T1-weighted magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 133, 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.034>
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: How far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1505–1515. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0937>
- Turrini, S., Wong, B., Eldaief, M., Press, D. Z., Sinclair, D. A., Koch, G., Avenanti, A., & Santarnecchi, E. (2023). The multifactorial nature of healthy brain ageing: Brain changes, functional decline and protective factors. *Ageing Research Reviews*, 88, 101939. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101939>
- Uddin, L. Q. (2020a). Bring the Noise: Reconceptualizing Spontaneous Neural Activity. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(9), 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003>
- Uddin, L. Q. (2020b). Bring the Noise: Reconceptualizing Spontaneous Neural Activity. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(9), 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003>
- Uddin, L. Q., Betzel, R. F., Cohen, J. R., Damoiseaux, J. S., De Brigard, F., Eickhoff, S. B., Fornito, A., Gratton, C., Gordon, E. M., Laird, A. R., Larson-Prior, L., McIntosh, A. R., Nickerson, L. D., Pessoa, L., Pinho, A. L., Poldrack, R. A., Razi, A., Sadaghiani, S., Shine, J. M., ... Spreng, R. N. (2023). Controversies and progress on standardization of large-scale brain network nomenclature. *Network Neuroscience*, 7(3), 864–905. [https://doi.org/10.1162/netn\\_a\\_00323](https://doi.org/10.1162/netn_a_00323)
- Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topography*, 32(6), 926–942. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Valdez, P. (2019). Circadian Rhythms in Attention. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(1), 81–92.
- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12), 683–696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- Van Der Linden, M., Brédart, S., & Beerten, A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *British Journal of Psychology*, 85(1), 145–152. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1994.tb02514.x>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calacis, F., Wyns, C., Adam, S., & GREMEM members. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly, & GREMEM (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Solal.
- Van Diepen, R. M., Foxe, J. J., & Mazaheri, A. (2019). The functional role of alpha-band activity in attentional processing: The current zeitgeist and future outlook. *Current Opinion in Psychology*, 29, 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.03.015>
- Van Ede, F., & Maris, E. (2013). Somatosensory Demands Modulate Muscular Beta Oscillations, Independent of Motor Demands. *Journal of Neuroscience*, 33(26), 10849–10857. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5629-12.2013>
- Van Egroo, M., Chylinski, D., Narbutas, J., Besson, G., Muto, V., Schmidt, C., Marzoli, D., Cardone, P., Vandeleene, N., Grignard, M., Luxen, A., Salmon, E., Lambert, C., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Maquet, P., Bahri, M. A., Balteau, E., & Vandewalle, G. (2021). Early brainstem [18F]THK5351 uptake is linked to cortical hyperexcitability in healthy aging. *JCI Insight*, 6(2), e142514. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142514>
- Van Egroo, M., Narbutas, J., Chylinski, D., Villar González, P., Ghaemmaghami, P., Muto, V., Schmidt, C., Gaggioni, G., Besson, G., Pépin, X., Tezel, E., Marzoli, D., Le Goff, C., Cavalier,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- E., Luxen, A., Salmon, E., Maquet, P., Bahri, M. A., Phillips, C., ... Vandewalle, G. (2019a). Preserved wake-dependent cortical excitability dynamics predict cognitive fitness beyond age-related brain alterations. *Communications Biology*, 2(1), 449. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0693-y>
- Van Egroo, M., Narbutas, J., Chylinski, D., Villar González, P., Ghaemmaghami, P., Muto, V., Schmidt, C., Gaggioni, G., Besson, G., Pépin, X., Tezel, E., Marzoli, D., Le Goff, C., Cavalier, E., Luxen, A., Salmon, E., Maquet, P., Bahri, M. A., Phillips, C., ... Vandewalle, G. (2019b). Preserved wake-dependent cortical excitability dynamics predict cognitive fitness beyond age-related brain alterations. *Communications Biology*, 2(1), 449. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0693-y>
- Varangis, E., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2019). The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 234. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234>
- Vecchio, F., Miraglia, F., Piludu, F., Granata, G., Romanello, R., Caulo, M., Onofri, V., Bramanti, P., Colosimo, C., & Rossini, P. M. (2017). “Small World” architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer’s disease: A study via graph theory from EEG data. *Brain Imaging and Behavior*, 11(2), 473–485. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9528-3>
- Vecchio, F., Miraglia, F., Quaranta, D., Granata, G., Romanello, R., Marra, C., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2016). Cortical connectivity and memory performance in cognitive decline: A study via graph theory from EEG data. *Neuroscience*, 316, 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.036>
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 18(2), 332–339.
- Vinck, M., Oostenveld, R., Van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–1565.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055>
- Vion-Dury, J. (2008). *Pratique de l'EEG: Bases neuropsychologiques, principes d'interprétation et de prescription*. Masson.
- Voytek, B., & Knight, R. T. (2015). Dynamic Network Communication as a Unifying Neural Basis for Cognition, Development, Aging, and Disease. *Biological Psychiatry*, 77(12), 1089–1097.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.016>
- Waschke, L., Kloosterman, N. A., Obleser, J., & Garrett, D. D. (2021). Behavior needs neural variability. *Neuron*, 109(5), 751–766. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.01.023>
- Waterhouse, J. (2010). Circadian rhythms and cognition. In *Progress in Brain Research* (Vol. 185, pp. 131–153). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00008-7>
- Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale—Fourth Edition (WMS—IV) technical and interpretive manual*. Pearson.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14(3), 409–414. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.14.3.409>
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272–292. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272>
- Wig, G. S. (2017). Segregated Systems of Human Brain Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(12), 981–996. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.09.006>
- Wild-Wall, N., Falkenstein, M., & Gajewski, P. D. (2011). Age-Related Differences in Working Memory Performance in A 2-Back Task. *Frontiers in Psychology*, 2.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00186>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Williams, B. R., Hultsch, D. F., Strauss, E. H., Hunter, M. A., & Tannock, R. (2005). Inconsistency in Reaction Time Across the Life Span. *Neuropsychology*, *19*(1), 88–96. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.1.88>
- Yang, Y., Zhang, Y., Xiang, J., Wang, B., Li, D., Cheng, X., Liu, T., & Cui, X. (2022). Frequency-Specific Analysis of the Dynamic Reconfiguration of the Brain in Patients with Schizophrenia. *Brain Sciences*, *12*(6), 727. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060727>
- Zhang, H., & Jacobs, J. (2015). Traveling Theta Waves in the Human Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *35*(36), 12477–12487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5102-14.2015>
- Zhang, H., Watrous, A. J., Patel, A., & Jacobs, J. (2018). Theta and Alpha Oscillations Are Traveling Waves in the Human Neocortex. *Neuron*, *98*(6), 1269-1281.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.019>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2017). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP 2.3.1* [Test battery for attentional performance]. Psytest.
- Zomeran, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Article de revue publié en 1<sup>er</sup> auteur



L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE : MÉTHODES ET APPLICATIONS AUX  
MODIFICATIONS COGNITIVES LIÉES AU VIEILLISSEMENT NORMAL ET  
PATHOLOGIQUE

[Kenza Bennis](#), [Francis Eustache](#), [Thomas Hinault](#)

John Libbey Eurotext | « [Revue de neuropsychologie](#) »

2022/3 Volume 14 | pages 189 à 199

ISSN 2101-6739

DOI 10.1684/nrp.2022.0718

Article disponible en ligne à l'adresse :

-----  
<https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2022-3-page-189.htm>  
-----

Distribution électronique Cairn.info pour John Libbey Eurotext.

© John Libbey Eurotext. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

# L'électroencéphalographie : méthodes et applications aux modifications cognitives liées au vieillissement normal et pathologique

## *Electroencephalography: Methods and applications to cognitive changes in normal and pathological aging*

Kenza Bennis, Francis Eustache, Thomas Hinault

Normandie Univ, UniCaen, PSL Université Paris, EPHE, Inserm U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, 14000 Caen, France  
<thomas.hinault@inserm.fr>

Pour citer cet article : Bennis K, Eustache F, Hinault T. L'électroencéphalographie : méthodes et applications aux modifications cognitives liées au vieillissement normal et pathologique. *Rev Neuropsychol* 2022 ; 14 (3) : 189-199. doi:10.1684/nrp.2022.0718

### Résumé

Le vieillissement entraîne de nombreux changements cognitifs et cérébraux affectant principalement les fonctions cognitives de haut niveau, telles que la mémoire épisodique et les mécanismes de contrôle. À l'échelle de la population, les trajectoires cognitives des individus âgés sont très variables, certains présentent un relatif maintien de leurs performances tandis que d'autres présentent un déclin cognitif, parfois lié à une pathologie neurodégénérative. L'électroencéphalographie (EEG) permet de mesurer de manière directe des changements de l'activité cérébrale liés au vieillissement et au cours des stades précoces de certaines pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Les études utilisant des techniques d'analyse du signal EEG en potentiels évoqués ou en temps-fréquences suggèrent un ralentissement global de l'activité cérébrale avec l'âge, associé à une baisse des performances cognitives. Ces changements sont d'autant plus marqués dans la pathologie. L'objectif de cette revue est d'introduire les principes de l'EEG et de l'analyse du signal permettant de caractériser des marqueurs électrophysiologiques du vieillissement cognitif sain ou pathologique et d'améliorer ainsi le diagnostic et la prise en charge précoces des pathologies liées au vieillissement.

**Mots clés :** électroencéphalographie • rythmes cérébraux • vieillissement • pathologies neurodégénératives • performances cognitives

### Abstract

*Aging involves numerous cognitive and brain changes, mainly affecting high-level cognitive functions such as episodic memory and control mechanisms. Among the aging population, the cognitive trajectories are very variable across individuals, as some show a relative maintenance of their performance while others show a cognitive decline that might be linked to neurodegenerative pathologies. Electroencephalography (EEG) allows for the direct measurement of age-related changes in brain activity and of the early stages of certain neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. Studies using EEG signal analysis techniques (evoked potentials or time-frequency) suggest an overall slowing of brain activity with age, associated with a decline in cognitive performance. These changes are all the more apparent in pathology. The aim of this review is to introduce the principles of EEG and signal analysis to specify the electrophysiological markers of healthy or pathological cognitive aging. These markers could improve early diagnosis and preventive management of pathologies linked to aging.*

**Key words:** Electroencephalography • brain oscillations • aging • neurodegenerative disease • cognitive performances

**Correspondance :**  
T. Hinault

## ■ Introduction

L'allongement de l'espérance de vie est associé au vieillissement de la population mondiale. En 2050, les personnes âgées de plus de 65 ans représenteront un tiers de la population française, contre un cinquième en 2005 [1]. Le vieillissement est un processus biologique complexe qui induit de nombreux changements cognitifs et cérébraux. Sur le plan cognitif, il se caractérise par un déclin progressif des performances cognitives, affectant principalement et précocement la mémoire épisodique et les mécanismes de contrôle. Ces changements sont plus ou moins marqués selon les individus, ce qui induit une grande variabilité des trajectoires cognitives individuelles [2]. En effet, certaines personnes âgées présentent un maintien de leur fonctionnement cognitif, ce qui peut refléter la mise en œuvre de processus compensatoires. À l'inverse, d'autres personnes présentent une atteinte cognitive plus importante et peuvent être à risque de développer une pathologie neurodégénérative. En lien direct avec ces changements démographiques, l'incidence des pathologies neurodégénératives est en augmentation. Plusieurs décennies de recherche ont utilisé l'électroencéphalographie (EEG) pour comprendre les processus neurophysiologiques sous-jacents aux changements cognitifs liés à l'âge (pour revue, [3]). Leurs résultats reposent sur deux principales méthodes d'analyse du signal EEG : la mesure des potentiels évoqués et l'analyse en « temps-fréquences ». Nous commencerons par décrire la technique de l'électroencéphalographie et ses deux méthodes d'analyse du signal. Nous aborderons ensuite plus particulièrement l'analyse en temps-fréquence, permettant de décomposer l'activité cérébrale continue en bandes de fréquences rythmiques associées à différents processus cognitifs, puis détaillerons l'ensemble des modifications électrophysiologiques associées aux changements cognitifs liés au vieillissement normal et pathologique. Nous discuterons enfin des implications de l'EEG pour l'amélioration de la prise en charge précoce et du diagnostic des pathologies liées au vieillissement.

## ■ L'électroencéphalographie

### ■ Dispositif d'acquisition

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'imagerie cérébrale non invasive permettant d'enregistrer et de transcrire l'activité électrique cérébrale et ses changements au cours du temps sous forme d'un tracé, l'électroencéphalogramme. C'est une mesure directe de processus bioélectriques débutant à l'échelle microscopique de la membrane du neurone, induisant à l'échelle macroscopique d'une population neuronale, l'activité électrique enregistrée [4]. Les fluctuations de potentiels post-synaptiques sont la source de courants extracellulaires, enregistrés par l'EEG, de l'ordre du millivolt avec une durée variant d'une dizaine à une centaine de millisecondes [5].

Le montage EEG constitue le dispositif d'acquisition des signaux électriques cérébraux, défini par le nombre et la nature des électrodes disposées à la surface du scalp. Chaque électrode est nommée par une lettre indiquant la zone du cortex (F : frontal, T : temporal, C : central, P : pariétal, O : occipital), suivie d'un z (zéro) si sa localisation est sur l'axe central avant-arrière, d'un chiffre pair si elle se trouve sur l'hémisphère droit ou d'un chiffre impair sur l'hémisphère gauche. Le nombre d'électrodes détermine la résolution spatiale du système d'enregistrement, il varie donc selon le contexte d'investigation. En milieu clinique il est d'usage d'utiliser des montages de 10 à 32 électrodes, tandis que les recherches en neurosciences cognitives privilégient des montages à haute densité allant de 64 à 256 électrodes [6].

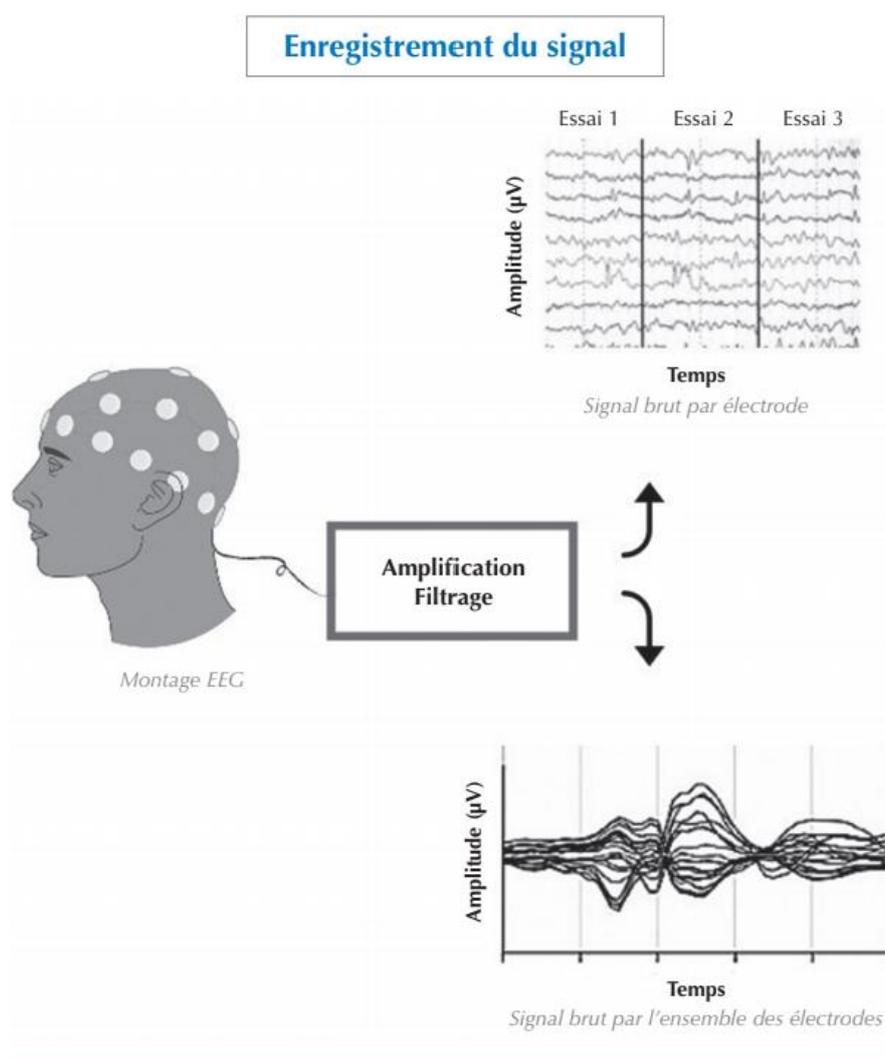
L'activité bioélectrique enregistrée correspond à des différences de potentiels électriques mesurées entre différents couples d'électrodes, formés par chacune des électrodes du scalp, dite active, avec une électrode de référence neutre située généralement sur une autre partie du corps. Les emplacements les plus utilisés sont les mastoïdes (droite et gauche), les lobes d'oreille ou encore le vertex, selon le contexte d'acquisition et les régions cérébrales ciblées. Il est également possible d'utiliser une référence moyenne définie par la moyenne des potentiels de l'ensemble des électrodes, dont la somme totale sur le scalp est supposée nulle [5].

Le courant est d'autant plus atténué qu'il traverse plusieurs espaces isolants séparant sa source des électrodes (mninges, liquide céphalo-rachidien, boîte crânienne, cuir chevelu). Pour être enregistré, il est alors nécessaire d'amplifier le signal physiologique tout en rejetant les artefacts par l'application de filtres. Le filtrage du signal consiste à exclure les fréquences induites par le bruit pouvant provenir de l'activité électrique des équipements présents dans la pièce ou du participant lui-même (mouvements oculaires, contraction des muscles, mouvements de la tête, battements du cœur, pulsation des vaisseaux). À la suite de ces deux opérations d'amplification et de filtrage, le signal électrique enregistré est transcrit graphiquement pour former l'électroencéphalogramme. Celui-ci se compose de plusieurs sinusoïdes de fréquences variables (globalement inférieures à 50 Hz). Ces sinusoïdes sont disposées parallèlement et représentent chacune le signal enregistré par une électrode. Elles sont placées dans un repère orthogonal dont l'axe horizontal représente leur décours temporel et l'axe vertical leur amplitude (figure 1). Ce signal brut peut ensuite être analysé en suivant plusieurs méthodologies, qui diffèrent selon le caractère spontané ou induit de l'activité cérébrale [7].

### ■ Analyse du signal

#### Potentiels évoqués

L'approche classique est l'analyse des potentiels évoqués (*Event Related Potentials*, ERP). Les ERP sont des variations de potentiels provoqués par la présentation d'un stimulus externe et sont le reflet d'un processus sensoriel ou



**Figure 1.** Enregistrement du signal. Le signal enregistré par les électrodes à la surface du scalp est amplifié, filtré et transcrit sous forme de sinusoïdes d'amplitudes variables au cours du temps (illustration : smart.servier.com).

cognitif particulier. Ces potentiels électriques, de très faible amplitude (1 à 20 mV), sont généralement noyés dans le signal électrique global, puisqu'ils adviennent conjointement à l'activité cérébrale en cours non liée à l'événement. Pour les mettre en évidence, il est nécessaire de répéter la stimulation un grand nombre de fois afin de moyennner les mesures synchronisées temporellement avec la présentation du stimulus. Après traitement, les ERP induits par la tâche sont modélisés sous la forme d'une ondulation, constituée de déflexions de voltage positives ou négatives, nommées composantes ERP (figure 2A) [8].

Quatre paramètres permettent d'identifier et d'interpréter les composantes ERP : leur polarité positive (P) ou négative (N), leur latence (durée entre la présentation du stimulus et son apparition en milliseconde), leur ampli-

tude et leur topographie. L'amplitude d'une composante ERP est proportionnelle à la réponse neuronale induite par la stimulation, elle est mesurée au niveau des régions cérébrales associées. La latence permet de distinguer les composantes ERP précoces des composantes ERP tardives. Les composantes ERP précoces (latence inférieure à 250 ms) sont dites exogènes, elles reflètent le traitement perceptif des caractéristiques physiques du stimulus et sont enregistrées au niveau des régions sensorielles associées. Leur mesure est robuste dans la population générale. Les ERP tardifs (latence supérieure à 250 ms) sont dits endogènes, ils reflètent un traitement cognitif plus complexe de l'information indépendamment de la modalité sensorielle de présentation du stimulus. Leur mesure est variable entre les individus, elle fluctue selon la nature de la tâche

## Article de synthèse

à exécuter et les caractéristiques individuelles (motivation, niveau attentionnel, ressources cognitives, sens attribué à la tâche) [5]. Généralement, les composantes ERP sont désignées par la lettre représentant leur polarité suivie d'un chiffre indiquant leur latence, mais certaines composantes ERP sont désignées par un nom renvoyant à leur rôle fonctionnel (pour revue, [9]). Certaines composantes ERP précoces sont davantage renseignées dans la littérature : la N170 enregistrée en région frontale inférieure droite reflète le traitement des visages ; la CNV (*Contingent Negative Variation*) et la RP (*Readiness Potential*) sont distribuées sur l'ensemble du scalp et reflètent respectivement l'anticipation d'une tâche après un signal avertisseur et la préparation de la réponse ; et la MMN (*Mismatch Negativity*) générée au niveau du cortex auditif, reflète un processus pré-attentionnel permettant de détecter les stimuli auditifs déviants de l'environnement sonore. Concernant les composantes ERP tardives les plus étudiées : la P300 mesurée en région fronto-centrale reflète la détection d'un stimulus nouveau et l'orientation volontaire de l'attention vers le but de la tâche ; et les N400 et N600 générées par les régions fronto-temporales gauches sont associées au traitement du langage, dans la détection respectivement de l'incongruence sémantique et de la violation d'un principe syntaxique.

Les ERP ne permettent pas de rendre compte de toute la diversité des oscillations neuronales enregistrées en continu par l'EEG. C'est le cas notamment de celles qui ne sont pas synchronisées temporellement par rapport à un événement mais qui surviennent de manière variable au cours des répétitions. L'étude de ces oscillations nécessite une analyse en temps-fréquence du signal.

### Temps-fréquence

Le signal EEG brut transmis par chaque dérivation est complexe ; il est la somme de plusieurs sinusoïdes dont les fréquences et les amplitudes varient au cours du temps. Les phases de chaque sinusoïde, autrement dit leur position à un moment donné, sont également décalées les unes par rapport aux autres (*figure 1, bas*). L'objectif des analyses en temps-fréquences est d'extraire du signal pour chaque électrode toutes les sinusoïdes oscillant à une même fréquence, autrement dit au même rythme, afin d'observer l'évolution de ce rythme au cours du temps (*figure 2B*). C'est ce qu'on appelle l'analyse spectrale. Le filtrage par transformée de Fourier est la méthode de calcul la plus courante permettant d'obtenir, pour chaque électrode, la décomposition du signal en bandes de fréquences [5].

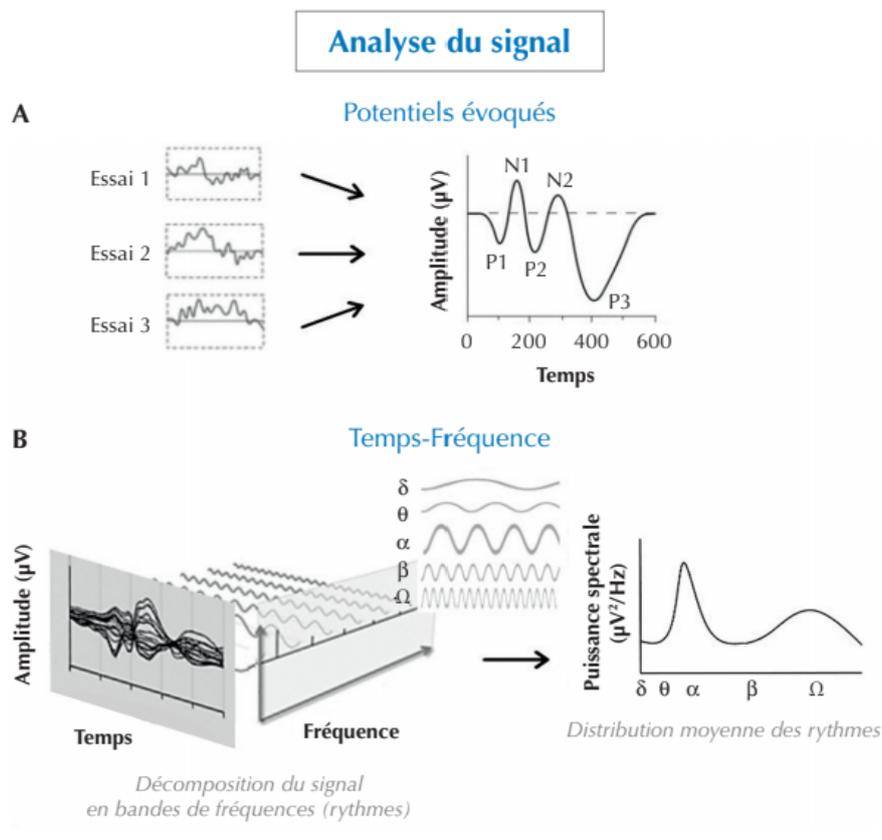
La moyenne de ces signaux permet d'obtenir la puissance spectrale, à savoir la distribution moyenne de chaque rythme pour une région cérébrale donnée, dont l'unité est le  $mV^2/Hz$  (amplitude moyenne par bande de fréquence ; *figure 2B*). L'augmentation de la puissance spectrale dans une bande de fréquence témoigne de la synchronisation locale des oscillations électriques de

millions de neurones, sa diminution reflète leur désynchronisation [10]. Le nombre de neurones activés de manière synchrone détermine l'amplitude des oscillations ainsi que leur fréquence. Ainsi, les oscillations lentes et de grandes amplitudes résultent de l'activité de populations neuronales plus importantes que les oscillations rapides et de faible amplitude issues d'un nombre restreint de neurones intra-corticaux. Suivant cette répartition, cinq rythmes principaux sont étudiés chez l'Homme, chacun correspondant à l'une des cinq bandes de fréquence canonique comprises entre 1 Hz et 100 Hz, l'intervalle d'enregistrement du signal permis par le dispositif EEG. Le rythme le plus lent correspond à la bande de fréquence delta, définie entre 0,5 et 4 Hz, suivie de thêta entre 4 et 7 Hz, alpha entre 8 et 13 Hz, bêta entre 14 et 30 Hz et enfin gamma entre 30 et 100 Hz. Il est habituel de nommer un rythme par sa bande de fréquence, par exemple « rythme alpha », pour renseigner les propriétés de son activité. Nous détaillerons plus amplement dans la seconde section, le rôle des cinq rythmes cérébraux dans les mécanismes cognitifs (pour revue, [11]). La dernière étape de traitement consiste à localiser précisément la source de ces phénomènes rythmiques sur le cortex.

### Reconstruction de sources

Cette dernière étape d'analyse du signal repose sur la résolution de deux problèmes : le problème direct et le problème inverse (*figure 3*). Le problème direct est une estimation a priori de la distribution des sources sur le scalp, en fonction du nombre d'électrodes placées et de leur localisation. En s'appuyant sur l'anatomie cérébrale fournie par l'IRM ou sur une anatomie moyenne, il consiste à cartographier la provenance théorique des champs électro-magnétiques que l'on s'attend à enregistrer au niveau des électrodes du montage choisi [12]. Le problème inverse permet de retrouver la localisation, l'orientation et l'activité au cours du temps des sources cérébrales pouvant être à l'origine des signaux mesurés, parmi les multiples sources potentielles localisées par le modèle prédictif. L'objectif est de définir, le plus précisément possible, les régions à l'origine des rythmes enregistrés [7]. De nombreux logiciels en accès libre ont été développés pour effectuer ces calculs de reconstruction de source, les plus largement utilisés étant Fieldtrip [13], Brainstorm [12] et MNE-Python [14]. Ils permettent une modélisation des distributions des rythmes cérébraux sur le scalp en fonction du temps, en reprenant les codes graphiques de l'imagerie fonctionnelle.

L'évolution des techniques EEG, en rendant possible l'observation directe des rythmes cérébraux et la localisation de leur source, permet d'améliorer notre compréhension de l'activité dynamique des régions cérébrales et de leurs réseaux. Les recherches en neurosciences cognitives s'intéressent notamment au rôle que pourraient jouer ces rythmes cérébraux dans les changements cognitifs liés au vieillissement sain et pathologique.



**Figure 2.** Analyse du signal. (A) Les signaux moyens obtenus à chaque essai de la tâche proposée sont à leur tour moyennés pour obtenir la courbe des potentiels évoqués (ERP) caractéristiques des processus cognitifs sollicités (graphique : adapté de Luck et al. [8]). (B) Le signal brut défini par son amplitude au cours du temps est décomposé selon un troisième axe fréquentiel pour en extraire les sinusoïdes oscillant dans chacune des 5 bandes de fréquences ou rythmes  $\delta$  (0.5-4 Hz),  $\theta$  (4-7 Hz),  $\alpha$  (8-13 Hz),  $\beta$  (14-30 Hz) et  $\Omega$  (30-100 Hz). L'amplitude moyenne des sinusoïdes par bandes de fréquences permet d'obtenir la puissance spectrale qui représente la distribution des rythmes au cours de l'activité cérébrale.

## ■ Rythmes, synchronisation neuronale et cognition

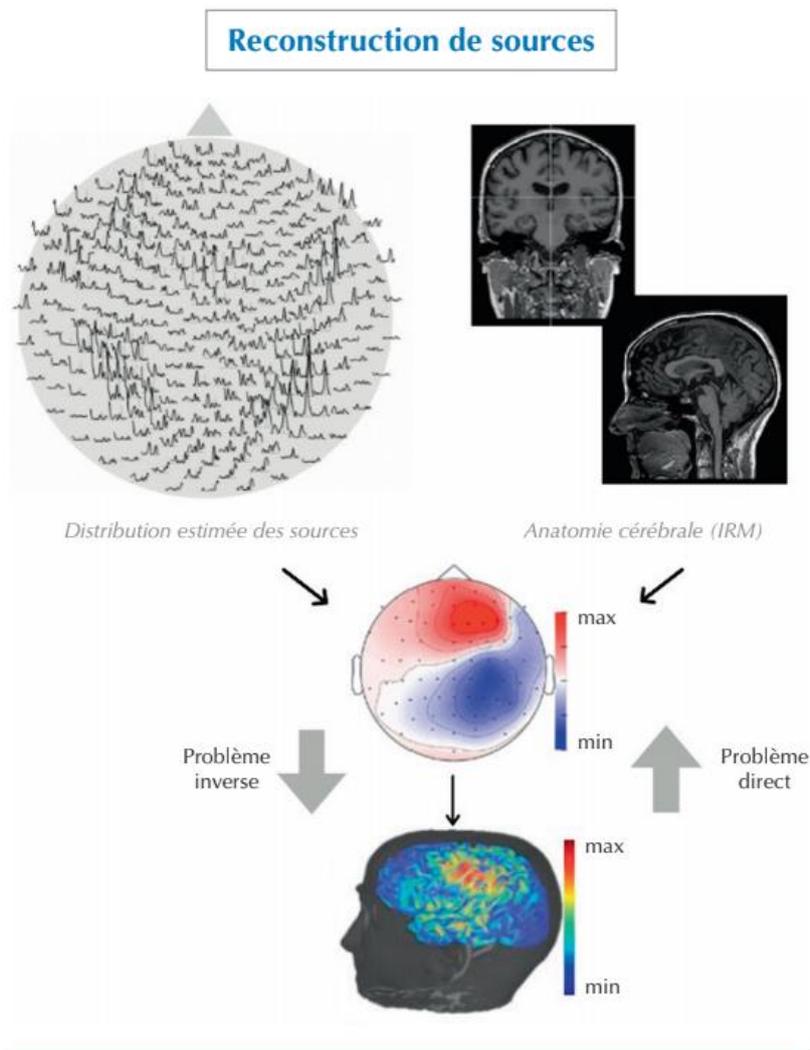
Un rythme cérébral est émis au niveau d'une région cérébrale lorsqu'une population neuronale importante présente une activité simultanée. Cependant, l'émergence d'une fonction cognitive nécessite la coordination d'un réseau étendu de structures cérébrales qui communiquent entre elles au cours du temps.

La synchronisation de phase est le phénomène que l'on observe lorsque des populations neuronales de régions cérébrales éloignées s'activent simultanément et émettent des signaux dont les sinusoïdes présentent des différences de phase constantes à travers le temps [10]. En d'autres termes, cela indique que plusieurs régions cérébrales oscillent au même rythme de manière cyclique pendant la période observée. La synchronisation de phase reflète un moment propice aux échanges d'informations

entre différentes régions cérébrales ; elle renseigne sur la connectivité dynamique fonctionnelle entre les régions au cours du temps. C'est donc un mécanisme clé de la communication et de la plasticité neuronale. Nous détaillerons ci-dessous l'état des connaissances actuelles sur le rôle des cinq rythmes cérébraux et de leur synchronisation de phase dans les mécanismes cognitifs.

### ■ Delta

Le rythme delta résulte de l'activité synchronisée d'une vaste population neuronale qui s'étend sur l'ensemble du cortex. Il reflète l'excitabilité neuronale globale et contribue de façon majeure au signal enregistré [15]. Lors de tâches de détection de stimuli visuels et auditifs, une augmentation d'activité delta est observée respectivement dans les régions occipitales et temporales. Ce rythme serait plus généralement impliqué dans la régulation du traitement de l'information, permettant un effet inhibiteur ou au contraire facilitateur [16].



**Figure 3.** Reconstruction de sources. À partir d'une estimation théorique de la distribution des sources sur le scalp, superposée à l'anatomie cérébrale individuelle (problème direct), il est possible de retrouver les sources cérébrales des signaux enregistrés (problème inverse) (illustrations : [neuroimage.usc.edu/brainstorm](http://neuroimage.usc.edu/brainstorm)).

### Thêta

Les sources du rythme thêta sont majoritairement estimées au niveau sous cortical, générées par l'activité des neurones de l'hippocampe, du thalamus, mais également par un réseau neuronal plus étendu qui relie ces structures aux régions corticales [17]. Au sein de ce réseau, le rythme thêta semble lié majoritairement à la mémoire. Son activité au niveau de l'hippocampe est associée aux processus de mémoire épisodique ainsi qu'aux processus de mémoire spatiale et de navigation dans l'espace [18]. La synchronisation de phase entre le rythme thêta frontal (cortex fronto-médian et cingulaire antérieur) et temporal est observée lors du maintien en mémoire de travail, avec une augmentation lorsque le coût cognitif est important,

ce qui reflète un recours accru au contrôle exécutif. L'augmentation de la synchronisation de phase entre ces régions serait positivement corrélée aux capacités de stockage en mémoire de travail [19].

### Alpha

Activité de grande amplitude et prédominante à l'état de repos, le rythme alpha a été le premier à être identifié lors de la mise au point de l'EEG en 1929 par Hans Berger. Il reste le rythme cérébral le plus fréquemment étudié, bien que son rôle fonctionnel soit encore débattu [20]. Majoritairement observé au niveau des régions postérieures du scalp, il a longtemps été décrit comme un rythme spécifique de l'état de repos, puisque son activité augmente lorsque

le sujet ferme les yeux. Les études récentes se détachent de cette conception initiale, l'augmentation de son activité dans une région cérébrale serait associée à l'inhibition du traitement cognitif sous-tendu par cette région, en faveur des processus requis pour la tâche en cours [21]. Le rythme alpha dans les régions postérieures jouerait ainsi un rôle central dans le fonctionnement de la mémoire de travail, en permettant l'inhibition des distracteurs sensoriels, l'allocation de ressources attentionnelles aux stimuli cibles et le maintien des informations pertinentes pendant la tâche en cours [22]. Mesuré au niveau du cortex préfrontal, il est associé à la suppression des traitements automatiques non adaptés à la tâche traitée [23].

L'activité alpha reflèterait plus généralement le niveau d'efficacité des réseaux neuronaux, par la mesure du pic alpha, à savoir la fréquence à laquelle l'amplitude de la courbe de distribution de ses oscillations est maximale (figure 2B). La fréquence du pic alpha évolue en fonction de l'âge : elle augmente de l'enfance à l'adolescence, se stabilise autour de 10-11 Hz à l'âge adulte et décroît au cours du vieillissement. À l'échelle individuelle, la fréquence du pic alpha varie également au cours d'une tâche, proportionnellement aux ressources cognitives allouées. C'est donc un indicateur de la connectivité cérébrale dynamique et du fonctionnement cognitif des individus en regard des performances observées [22].

### Bêta

La distribution des oscillations bêta est observée au sein des réseaux neuronaux comprenant les aires somatosensorielles et motrices [15]. Les hypothèses fonctionnelles s'articulent majoritairement autour de la contribution du rythme bêta aux différents niveaux du traitement sensorimoteur [24]. Lors de tâches de discrimination tactile, le traitement somatosensoriel, dans l'attente et en présence du stimulus, est associé à une modulation de l'activité bêta. Dans des tâches d'incongruence entre plusieurs modalités perceptives, la désynchronisation dans la bande de fréquence bêta a été associée au processus d'intégration des informations sensorielles et à la mise en place d'une adaptation sensorimotrice permettant de réduire l'incongruence sensorielle [25]. L'activité bêta ne se limite pas aux régions motrices, son augmentation serait plus généralement l'expression du maintien actif d'un état cognitif, moteur ou perceptif tandis que sa diminution reflèterait un changement d'état des processus en cours [26].

### Gamma

Les rythmes gamma sont émis par la synchronisation d'une population neuronale locale lors du transfert des informations nécessaires aux processus cognitifs et à l'intégration sensori-motrice [21]. En d'autres termes, l'activité gamma est associée au traitement et à l'intégration des informations, son augmentation dans une région correspond au degré d'engagement de cette région dans l'activité en cours.

Bien qu'il n'existe pas d'association parfaite entre l'activité dans une bande de fréquence donnée et un processus cognitif précis, l'étude de la dynamique temporelle des activations cérébrales au travers de méthodes d'analyse temps-fréquences du signal EEG fournit une clé de compréhension du fonctionnement cognitif. Cela permet de rendre compte des changements rapides de l'activité neuronale sous-jacente au cours du temps. Les changements cognitifs liés à l'âge peuvent être signe d'un vieillissement normal mais présagent parfois de processus neurodégénératifs. Dans la section suivante nous expliquerons comment l'étude des rythmes cérébraux, avec l'EEG, peut permettre de mieux caractériser la grande variabilité des trajectoires cognitives au cours du vieillissement.

## Rythmes cérébraux dans le vieillissement normal et pathologique

Les recherches sur le vieillissement normal et pathologique utilisent des techniques de neuroimagerie permettant de déterminer avec une haute résolution spatiale les altérations au niveau des structures cérébrales et de leurs activations. Au niveau structurel, ces techniques mettent en évidence des signes d'atrophie de la substance grise et d'altération des fibres de substance blanche connectant les régions cérébrales entre elles [27]. Sur le plan fonctionnel, l'activation cérébrale locale et la connectivité entre régions peuvent être accrues ou diminuées selon la mise en place de phénomènes compensatoires ou pathologiques, modulant les performances cognitives des individus, principalement au cours de tâches évaluant la mémoire épisodique, le contrôle cognitif et l'inhibition. Le déclin des processus inhibiteurs et mnésiques est plus précisément associé à des changements de connectivité entre les régions frontales et postérieures du cerveau (pour revue, [28]). La précision temporelle de l'EEG, de l'ordre de la milliseconde, permet de déterminer le décours temporel des changements cérébraux et cognitifs observés. De récentes études s'intéressent aux rythmes cérébraux locaux et aux mesures de synchronisation entre régions distantes pour distinguer les patterns oscillatoires du vieillissement cognitif normal de ceux prédictifs de déficits neurocognitifs et ainsi mieux comprendre la variabilité des changements cognitifs entre individus (pour revues, [3, 29]).

### Vieillessement sain

#### Activité oscillatoire locale

##### *Décalage temporel des composantes ERP*

Les résultats les plus consistants montrent un ralentissement global de l'activité neuronale avec l'avancée en âge. Ce ralentissement se traduit par une augmentation de la latence des potentiels évoqués lors de la réalisation

## Article de synthèse

de tâches cognitives : certaines composantes ERP sont ainsi observées plus tardivement en comparaison à une population contrôle plus jeune [30]. C'est le cas des composantes P100 et N100, enregistrées lors de tâches visuospatiales, associées au traitement sensoriel et de la composante P300 mesurée en région fronto-centrale reflétant un temps accru pour détecter un stimulus nouveau et diriger son attention vers le but de la tâche. Ainsi, l'augmentation du temps de latence global correspondrait au ralentissement du traitement de l'information et à la difficulté à mobiliser des ressources attentionnelles observées lors du vieillissement [28].

### *Ralentissement des rythmes cérébraux*

Le ralentissement de l'activité cérébrale se traduit également par une baisse d'activité dans les bandes de fréquences rapides (gamma) et une activité accrue dans les bandes de fréquence plus lentes (delta et thêta). Les communications neuronales sont préservées, mais le rythme des échanges est globalement ralenti, avec une activité plus importante dans les fréquences les plus lentes [3]. De nombreuses études ont montré que le ralentissement de la fréquence alpha dans les régions postérieures est un marqueur stable du vieillissement cérébral, traduisant une baisse du niveau global d'excitabilité corticale. Le pic alpha, observé autour de 10 Hz, est ainsi ralenti à la fréquence d'environ 8-9 Hz chez les individus âgés [31]. L'activité bêta est également diminuée, notamment dans les régions pariéto-occipitales lors de la réalisation de tâches d'attention visuelle, avec un impact négatif sur les performances des participants âgés. Ce ralentissement global est associé à une moindre efficacité des processus de contrôle dans le traitement des informations sensorielles sous-tendant des fonctions cognitives de haut niveau, et plus généralement à une baisse des performances cognitives avec l'âge [32].

### **Synchronisation de phase**

#### *Désynchronisation des communications cérébrales*

Le vieillissement a également un impact sur la capacité des régions cérébrales distantes à synchroniser leur activité et, par extension, sur l'efficacité des fonctions cognitives qui dépendent de cette communication. Les mesures de synchronisations de phase chez des personnes âgées sans pathologie, comparées à des individus jeunes, ont révélé une baisse de la synchronisation cérébrale dans la bande de fréquence thêta entre les régions frontales et centrales, associée à une difficulté à percevoir des stimuli sonores [33]. Une baisse de la synchronisation dans cette même bande de fréquence, entre les régions frontales et postérieures, a également été observée lors de tâches de mémoire de travail, pendant la phase de maintien de l'information, et associée à de moins bonnes performances cognitives en comparaison au groupe de jeunes adultes [34]. Ces résultats sont cohérents avec le modèle PASA (*Posterior Anterior Shift in Aging*) fondé sur des études de connectivité en

IRMf, d'un recrutement supplémentaire des régions frontales et d'une baisse d'activation des régions postérieures au cours du vieillissement [35].

La perte de synchronisation entre les régions frontales et postérieures pourrait être également expliquée par l'altération de l'intégrité des fibres de matière blanche au cours du vieillissement. En effet, lors de la réalisation de tâches arithmétiques sollicitant la mémoire de travail, un faible niveau d'intégrité structurelle mesuré en DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), a été associé à une baisse de synchronisation fronto-postérieure des rythmes alpha et gamma ainsi qu'à de moins bonnes performances cognitives chez les individus âgés en comparaison aux jeunes adultes [36, 37].

### *Hyper-synchronisation et processus adaptatifs*

Contrastant avec les résultats précédents, lorsque des personnes âgées présentent les mêmes performances cognitives que des sujets jeunes, on observe une augmentation de synchronisation entre les régions cérébrales distantes. Lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail, pendant la phase de maintien d'informations pertinentes et d'inhibition des interférences, des chercheurs ont observé, chez les sujets âgés, une augmentation de la synchronisation cérébrale dans la bande de fréquence alpha entre les régions frontales et occipitales, au sein d'un réseau neuronal plus étendu. Cette augmentation était associée à des performances équivalentes à celles de sujets jeunes [38]. De la même manière, lors de tâches de détection de cibles, les sujets âgés ayant les mêmes performances que les sujets jeunes présentaient une augmentation de puissance dans la bande de fréquence gamma, interprétée comme reflétant un recours accru au contrôle de l'attention et la mobilisation de plus de ressources en mémoire de travail pour maintenir leurs performances [39]. L'augmentation de la synchronisation cérébrale, au sein de réseaux neuronaux étendus grâce au recrutement de régions supplémentaires, reflète la mise en place de processus compensatoires pour pallier les changements neuronaux liés à l'âge. Ceux-ci permettraient le maintien des performances cognitives, notamment dans les tâches requérant un contrôle cognitif important. Néanmoins, la mise en place de processus compensatoires dépend des capacités individuelles de réserve cognitive.

La réserve cognitive se constitue tout au long de la vie d'un individu en fonction de son niveau socioculturel et de ses activités quotidiennes et professionnelles. Elle représente un niveau d'intégrité du fonctionnement cérébral permettant de résister plus longtemps aux effets délétères de l'âge sur la cognition (quantité de neurones et qualité des connexions disponibles, vitesse de transmission de l'information neuronale, etc.) [28]. À performances égales, les personnes âgées avec de faibles capacités de réserve présentent une augmentation de la synchronisation des rythmes thêta et alpha dans le réseau fronto-postérieur pendant une tâche de mémoire de travail, en comparaison aux personnes âgées dont les capacités de réserve sont préservées. Ces résultats témoignent d'une baisse d'efficacité

de réseaux neuronaux, nécessitant une synchronisation accrue de l'activité neuronale, proportionnellement au coût cognitif de la tâche [40].

La réserve cognitive représente donc un facteur de protection face aux changements cérébraux liés à l'âge, en contribuant à préserver la synchronisation neuronale et la communication entre les régions cérébrales. Elle jouerait un rôle central dans la variabilité cognitive interindividuelle observée au cours du vieillissement, notamment dans la bascule vers une maladie neurodégénérative. En effet, dès le stade de troubles cognitifs légers, ces mécanismes de neuroprotection contribuent à prévenir le déclin lié à la progression des processus neurodégénératifs en permettant un maintien des capacités cognitives. Cependant, ils sont mis à mal par la dégradation progressive des structures cérébrales et des réseaux fonctionnels, induisant une altération de la synchronisation de l'activité cérébrale locale et inter-régions plus marquée.

## ■ Vieillesse pathologique

### Activité oscillatoire locale

#### *ERP du déclin cognitif pathologique*

Des études comparant des patients âgés sains à des patients présentant un diagnostic de maladie d'Alzheimer ont mis en évidence, chez le second groupe, un décalage temporel plus important des composantes ERP P100 et N100 et de la composante ERP tardive P300a. Ces composantes sont sensibles aux effets de l'âge et sont associées à un déclin plus marqué des performances cognitives globales [29]. Plus particulièrement, les résultats obtenus lors de la période de transition du stade de trouble cognitif léger en maladie d'Alzheimer ont montré que l'augmentation de l'amplitude de la P50 serait associée à l'apparition ultérieure des troubles langagiers caractéristiques de cette pathologie [41]. Le suivi longitudinal de patients présentant une plainte mnésique subjective a montré une augmentation de la latence des ondes P300a en région frontale, qui permettrait de prédire 65 % des conversions en maladie d'Alzheimer [42]. Des changements d'amplitudes ont également été observés avec l'avancée des processus neurodégénératifs. En effet, comparés à des sujets sains, les patients avec un trouble cognitif léger, à haut risque de conversion vers une démence, présentent une altération des amplitudes des composantes P600 et N400. Elles reflètent la suppression de l'effet de répétition (la présentation préalable d'un mot facilite son traitement lors d'une seconde présentation) en phase de reconnaissance de tâches de mémoire épisodique [43]. Ces résultats vont dans le sens de l'atteinte en mémoire épisodique retrouvée dans la maladie d'Alzheimer.

#### *Rythmes associés aux processus neurodégénératifs*

Les patients souffrant de pathologies neurodégénératives, en comparaison aux sujets âgés sains présentent également un ralentissement plus marqué de leur activité

cérébrale, repérable par une diminution des rythmes alpha et bêta des régions postérieures et par une augmentation d'activité dans les bandes de fréquence lentes delta et thêta, corrélées au niveau de sévérité de la pathologie. Ces changements sont observables dès les premières plaintes cognitives et au stade de trouble cognitif léger et permettraient, selon certaines études, de prédire l'évolution vers des processus neurodégénératifs [44]. La baisse d'activité alpha dans la région pariéto-temporale, caractéristique de la maladie d'Alzheimer, est également plus marquée que chez les personnes au stade de trouble cognitif léger dont les performances cognitives se sont maintenues [45]. Ces ralentissements entraînent des délais de communication entre les régions cérébrales du fait de la désynchronisation importante de leurs activités oscillatoires.

### Perte de synchronisation des communications cérébrales distantes

Les désynchronisations de l'activité cérébrale induites par les processus neurodégénératifs précèdent l'interruption des communications due aux premiers signes d'atrophie cérébrale et à la désactivation de certaines régions, visible à l'imagerie par résonance magnétique [46].

#### *TCL et Maladie d'Alzheimer*

En comparaison à des sujets âgés sains, au repos, les patients avec trouble cognitif léger présentent une baisse de synchronisation dans les bandes de fréquences alpha, bêta et gamma et une hyper-synchronisation des rythmes thêta et delta dans un réseau antéro-postérieur étendu, associées aux déficits d'inhibition et amplifiées au stade avancé de la maladie d'Alzheimer [29]. La désynchronisation dans la bande de fréquence gamma enregistrée au niveau du réseau du mode par défaut et du réseau du contrôle attentionnel constitue le marqueur le plus consistant de l'évolution des plaintes mnésiques subjectives en maladie d'Alzheimer. En effet, une étude portant sur 44 patients âgés présentant une plainte mnésique subjective, a montré qu'elle permet de distinguer à 94 % les patients dont les performances cognitives resteront stables de ceux qui présenteront des déficits cognitifs spécifiques à la pathologie [44].

#### *Diagnostic différentiel : démence à corps de Lewy et maladie de Parkinson*

Les mesures de synchronisation de phase permettent également de contribuer aux diagnostics différentiels de pathologies apparentées. Les patients atteints de démence à corps de Lewy présentent un niveau de désynchronisation global similaire aux patients souffrant de maladie d'Alzheimer, avec cependant des différences de distribution de l'activité fréquentielle. Dans leur cas, la désynchronisation est plus marquée dans la bande de fréquence alpha alors qu'elle l'est davantage dans la bande de fréquence bêta pour les patients souffrant de maladie d'Alzheimer, au sein du réseau antéro-postérieur. On observe en revanche pour

## Article de synthèse

le même réseau une hyper-synchronisation des rythmes delta et thêta dans la démence à corps de Lewy comparativement à la maladie d'Alzheimer. Ces changements de l'activité alpha seraient liés au déficit cholinergique induisant les symptômes cognitifs, hallucinatoires et moteurs associés à la maladie [29]. La qualité de la synchronisation des rythmes bêta permet de distinguer, à partir du signal EEG, l'activité cérébrale de patients atteints de démence à corps de Lewy de celle de patients atteints de maladie de Parkinson [15]. En effet, pour ces derniers, l'activité bêta est augmentée au sein des boucles motrices cortico-sous-corticales, en lien avec une perte du contrôle moteur induisant les raideurs musculaires dont ils souffrent.

#### *Hyper-synchronisation : échec de compensation ou processus neurotoxique*

Des augmentations de synchronisation cérébrale sont également observées entre certaines régions dans les pathologies neurodégénératives précédemment citées. Dans ce cas de figure, dès le stade de trouble cognitif léger, l'activation de réseaux cérébraux supplémentaires est inefficace pour pallier les déficits cognitifs. L'hyper-synchronisation pourrait alors refléter l'échec des processus compensatoires ou la progression de processus neurotoxiques associés à la maladie. Dans le sens de la seconde hypothèse, les études IRM ont montré que l'augmentation de l'activité cérébrale, associée à des performances cognitives déficitaires, résulte d'un processus neurotoxique généré par le dépôt de plaques amyloïdes, au sein de réseaux temporo-médians, qui favoriseraient l'accumulation de protéines tau et la progression de l'atrophie cérébrale [27]. L'hyper-synchronisation précéderait alors l'atrophie et reflèterait la progression des processus neurodégénératifs [46]. Le nombre de travaux sur le sujet est toutefois insuffisant pour permettre de statuer sur les mécanismes qui sous-tendent les variabilités de l'activité cérébrale. Il est donc essentiel de prendre en compte les profils cognitifs individuels pour interpréter la nature des variations dynamiques de l'activité cérébrale, en termes de phénomènes compensatoires ou de processus neurotoxiques.

## Conclusion

Les nouvelles techniques d'analyse du signal EEG et de reconstruction de source permettent de caractériser avec une bonne résolution temporo-spatiale les changements de dynamiques des activations cérébrales associées à la variabilité des trajectoires cognitives au cours du vieillissement. Ces changements précèderaient les atteintes visibles en imagerie par résonance magnétique avec la progression des pathologies neurodégénératives. Dans le cadre clinique, l'examen EEG est par conséquent pertinent, en complément du bilan neuropsychologique, pour caractériser la nature des déficits mis en avant par l'évaluation cognitive. Les dispositifs d'enregistrement EEG sont disponibles dans de nombreux services hospitaliers, leur coût est faible en comparaison aux techniques d'imagerie, mais leur usage clinique se restreint encore au diagnostic de certaines pathologies qui lui sont historiquement associées, notamment l'épilepsie et les maladies du sommeil [29].

Des études récentes démontrent que l'activité rythmique d'une population neuronale pourrait adopter la phase d'un stimulus rythmique externe (pulsation visuelle, rythme auditif), ce qui produirait par ce biais une augmentation induite des rythmes cérébraux et des communications synchronisées entre régions. Il serait ainsi possible d'adapter la fréquence du stimulus externe pour cibler un rythme cérébral à restaurer chez un individu [47]. L'usage de l'EEG permet ainsi de mieux comprendre les dynamiques temporelles des communications cérébrales et laisse entrevoir des pistes d'interventions non médicamenteuses prometteuses pour restaurer la cognition.

## Remerciements

Les auteurs remercient Pascal Hot pour ses retours sur une précédente version du manuscrit.

## Liens d'intérêt

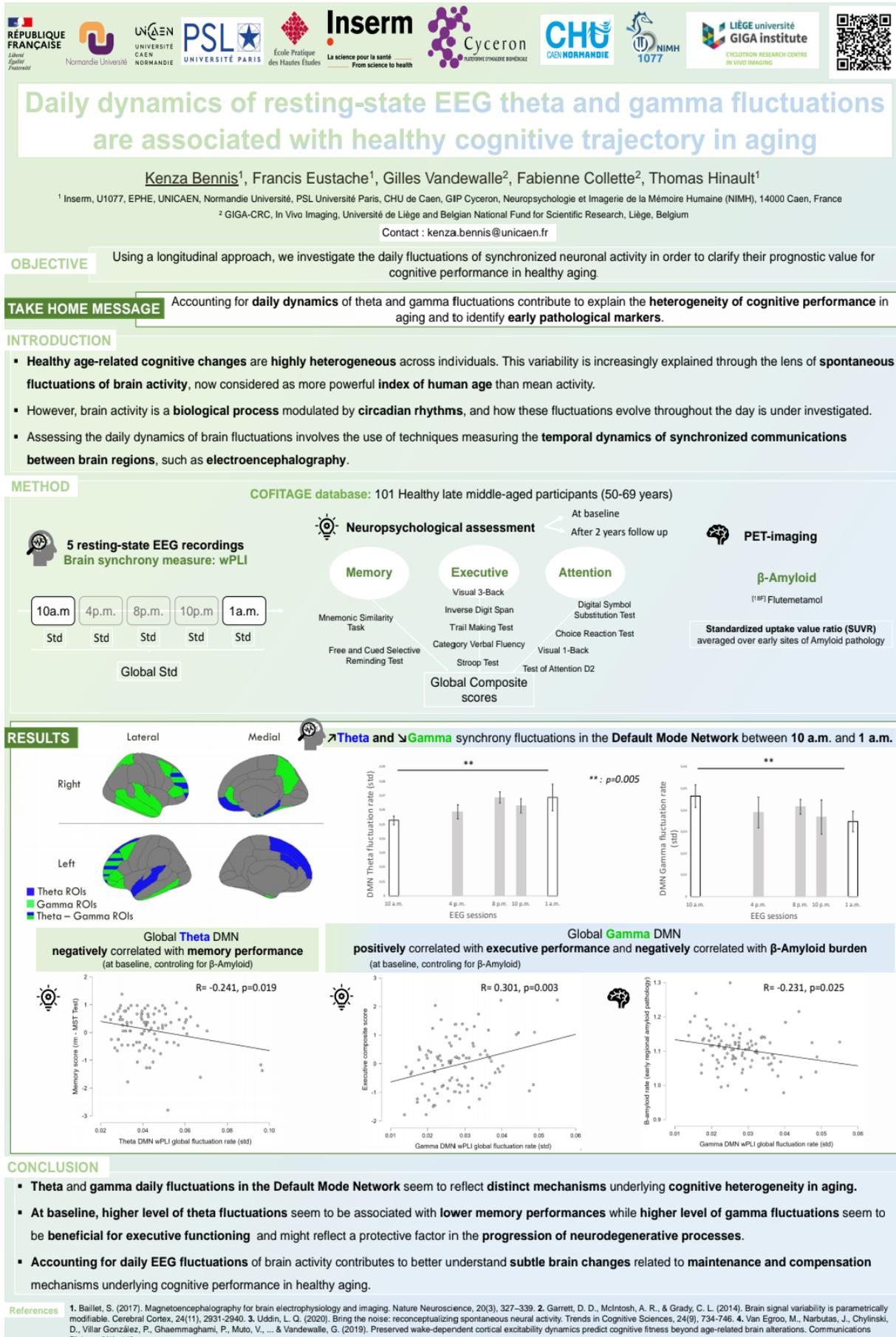
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Grasset L, Jacqmin-Gadda H, Proust-Lima C, et al. Temporal Trends in the Level and Decline of Cognition and Disability in an Elderly Population. *Am J Epidemiol* 2018 ; 187 : 2168-76.
2. Craft S, Cholerton B, Reger M. Cognitive Changes Associated with Normal and Pathological Aging. In : Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S (eds). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6<sup>e</sup> ed. New-York : McGraw Hill, 2009.
3. Courtney SM, Hinault T. When the time is right : Temporal dynamics of brain activity in healthy aging and dementia. *Prog Neurobiol* 2021 ; 203 : 1020-76.
4. Eustache F, Faure S, Desgranges B. *Manuel de neuropsychologie*. Paris : Dunod, 2023. À paraître.
5. Hot P, Delplanque S. *Électrophysiologie de la cognition*. Paris : Dunod, 2013.
6. Hu S, Lai Y, Valdes-Sosa PA, et al. How do reference montage and electrodes setup affect the measured scalp EEG potentials? *J Neural Eng* 2018 ; 15 : 026013.
7. Vion-Dury J. *Pratique de l'EEG : bases neuropsychologiques, principes d'interprétation et de prescription*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2008.
8. Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci* 2000 ; 4 : 432-40.
9. Altenmüller EO, Münte TF, Gerloff C. Neurocognitive Functions and the EEG. In : Niedermeyer E. *Electroencephalography : Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. pp : 661-83.

10. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science* 2004 ; 304 : 1926-9.
11. Jensen O, Spaak E, Zumer JM. Human Brain Oscillations : From Physiological Mechanisms to Analysis and Cognition. In : Supek S, Aine CJ. *Magnetoencephalography*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2014. pp. 359-403.
12. Tadel F, Bock E, Niso G, et al. MEG/EEG Group Analysis With Brainstorm. *Front Neurosci* 2019 ; 13 : 76.
13. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip : Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Comput Intell Neurosci* 2011 ; 2011:156869.
14. Gramfort A. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Front Neurosci* 2013 ; 7 : 267.
15. Assenza G, Capone F, di Biase L, et al. Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly : Biomarkers to Target for Neuro-modulation. *Front Aging Neurosci* 2017 ; 9 : 189.
16. Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, et al. An Oscillatory Hierarchy Controlling Neuronal Excitability and Stimulus Processing in the Auditory Cortex. *J Neurophysiol* 2005 ; 94 : 1904-11.
17. Zhang H, Watrous AJ, Patel A, et al. Theta and Alpha Oscillations Are Traveling Waves in the Human Neocortex. *Neuron* 2018 ; 98(6) : 1269-1281.e4.
18. Goyal A, Miller J, Qasim SE, et al. Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 2469.
19. Herweg NA, Apitz T, Leicht G, et al. Theta-Alpha Oscillations Bind the Hippocampus, Prefrontal Cortex, and Striatum during Recollection : Evidence from Simultaneous EEG-fMRI. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 3579-87.
20. Van Diepen RM, Foxe JJ, Mazaheri A. The functional role of alpha-band activity in attentional processing : the current zeitgeist and future outlook. *Curr Opin Psychol* 2019 ; 29 : 229-38.
21. Jensen O, Gips B, Bergmann TO, et al. Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends Neurosci* 2014 ; 37 : 357-69.
22. Mierau A, Klimesch W, Lefebvre J. State-dependent alpha peak frequency shifts : Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience* 2017 ; 360 : 146-54.
23. Buschman TJ, Denovellis EL, Diogo C, et al. Synchronous Oscillatory Neural Ensembles for Rules in the Prefrontal Cortex. *Neuron* 2012 ; 76(4) : 838-46.
24. van Ede F, Maris E. Somatosensory Demands Modulate Muscular Beta Oscillations, Independent of Motor Demands. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 10849-57.
25. Lebar N, Danna J, Moré S, et al. On the neural basis of sensory weighting : Alpha, beta and gamma modulations during complex movements. *NeuroImage* 2017 ; 150 : 200-12.
26. Engel TA, Schölvinck ML, Lewis CM. The diversity and specificity of functional connectivity across spatial and temporal scales. *NeuroImage* 2021 ; 245 : 118692.
27. Corriveau-Lecavalier N, Mellah S, Clément F, et al. Evidence of parietal hyperactivation in individuals with mild cognitive impairment who progressed to dementia : A longitudinal fMRI study. *NeuroImage Clin* 2019 ; 24 : 101958.
28. Cabeza R, Albert M, Belleville S, et al. Maintenance, reserve and compensation : the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci* 2018 ; 19 : 701-10.
29. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, et al. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease : a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiol Aging* 2020 ; 85 : 58-73.
30. Kropotov J, Ponomarev V, Tereshchenko EP, et al. Effect of Aging on ERP Components of Cognitive Control. *Front Aging Neurosci* 2016 ; 8 : 69.
31. ElShafei HA, Fornoni L, Masson R, et al. What's in Your Gamma? Activation of the Ventral Fronto-Parietal Attentional Network in Response to Distracting Sounds. *Cereb Cortex* 2019 ; 30(2) : 696-707.
32. Gola M, Magnuski M, Szumska I, et al. EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects. *Int J Psychophysiol* 2013 ; 89 : 334-41.
33. Harris AM, Dux PE, Jones CN, et al. Distinct roles of theta and alpha oscillations in the involuntary capture of goal-directed attention. *NeuroImage* 2017 ; 152 : 171-83.
34. Tóth B, Kardos Z, File B, et al. Frontal midline theta connectivity is related to efficiency of WM maintenance and is affected by aging. *Neurobiol Learn Mem* 2014 ; 114 : 58-69.
35. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, et al. Que PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cereb Cortex*. 2008 ; 18 : 1201-9.
36. Hinault T, Kraut M, Bakker A, et al. Disrupted Neural Synchrony Mediates the Relationship between White Matter Integrity and Cognitive Performance in Older Adults. *Cereb Cortex* 2020 ; 30 : 5570-5582.
37. Hinault T, Mijalkov M, Pereira JB, et al. Age-related differences in network structure and dynamic synchrony of cognitive control. *NeuroImage* 2021 ; 236 : 118070.
38. Ariza P, Solesio-Jofre E, Martinez JH, et al. Evaluating the effect of aging on interference resolution with time-varying complex networks analysis. *Front Hum Neurosci* 2015 ; 9 : 255.
39. Phillips S, Takeda Y. Frontal-parietal synchrony in elderly EEG for visual search. *Int J Psychophysiol* 2010 ; 75 : 39-43.
40. Lopez ME, Aurteneixe S, Pereda E, et al. Cognitive reserve is associated with the functional organization of the brain in healthy aging : a MEG study. *Front Aging Neurosci* 2014 ; 6 : 125.
41. Golob EJ, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment : relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain* 2007 ; 130 : 740-52.
42. Gironell A, Garcia-Sanchez C, Estevez-Gonzalez A, et al. Usefulness of P300 in Subjective Memory Complaints : A Prospective Study. *J Clin Neurophysiol* 2005 ; 22 : 279-84.
43. Olichney JM, Taylor JR, Gatherwright J, et al. Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology* 2008 ; 70 : 1763-70.
44. Pritchep LS, John ER, Ferris SH, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 2006 ; 27 : 471-81.
45. Pusil S, Dimitriadis SI, López ME, et al. Aberrant MEG multi-frequency phase temporal synchronization predicts conversion from mild cognitive impairment-to-Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin* 2019 ; 24 : 101972.
46. Voytek B, Knight RT. Dynamic Network Communication as a Unifying Neural Basis for Cognition, Development, Aging, and Disease. *Biol Psychiatry* 2015 ; 77 : 1089-97.
47. Reinhart RMG, Nguyen JA. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nat Neurosci* 2019 ; 22 : 820-7.

## ANNEXE 2 : Poster présenté lors des Journées d'études du vieillissement (JEV), en 2023



# ANNEXE 3 : Poster présenté lors du congrès international OHBM (Organisation for Human Brain Mapping), en 2023



## Daily dynamics of resting-state EEG theta and gamma fluctuations are associated with healthy cognitive trajectory in aging

Kenza Bennis<sup>1</sup>, Francis Eustache<sup>1</sup>, Gilles Vandewalle<sup>2</sup>, Fabienne Collette<sup>2</sup>, Thomas Hinault<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Inserm, U1077, EPHÉ, UNICAEN, Normandie Université, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), 14000 Caen, France

<sup>2</sup> GIGA-CRC, In Vivo Imaging, Université de Liège and Belgian National Fund for Scientific Research, Liège, Belgium

Contact : kenza.bennis@unicaen.fr

### OBJECTIVE

Using a longitudinal approach, we investigate the daily fluctuations of synchronized neuronal activity in order to clarify their prognostic value for cognitive performance in healthy aging.

### TAKE HOME MESSAGE

Accounting for **daily dynamics** of theta and gamma fluctuations contribute to explain the **heterogeneity of cognitive performance** in aging and to identify **early pathological markers**.

### INTRODUCTION

- **Healthy age-related cognitive changes** are **highly heterogeneous** across individuals. This variability is increasingly explained through the lens of **spontaneous fluctuations of brain activity**, now considered as more powerful **index of human age** than mean activity.
- However, brain activity is a **biological process** modulated by **circadian rhythms**, and how these fluctuations evolve throughout the day is under investigated.
- Assessing the daily dynamics of brain fluctuations involves the use of techniques measuring the **temporal dynamics of synchronized communications between brain regions**, such as **electroencephalography**.

### METHOD

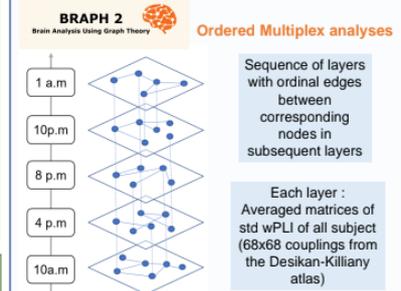
**COFITAGE database**: 101 Healthy late middle-aged participants (50-69 years)



**Brainstorm**  
Brain synchrony measure: Phase Lag Index (wPLI)  
Atlas: Desikan-Killiany (68 ROIs; 68x68 couplings)  
Artifact cleaning: Independent Component Analyses (ICA)  
Source reconstruction: individuals T1-weighted anatomical MRI, sLORETA

### PERSPECTIVES

Investigation of **theta** and **gamma** daily fluctuations by taking into account **all recordings in chronological order** and **whole brain network dynamics**...



### Dynamic network measures

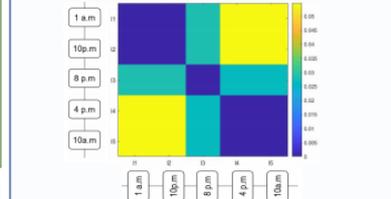
**Flexibility**  
Quantifies how frequently a region changes its community (or network) membership over time (across layers).

**Recruitment**  
Probability that a region is assigned to its relevant functional network, such as that determined by an a priori atlas (e.g., 6 network defined by Uddin et al., 2023).

**Integration**  
Probability that a region is assigned to the same network as regions from networks other than S.

$R_{ij}^f = \frac{1}{n_S} \sum_{j \in S} P_{ij}$   
 $I_{ij}^i = \frac{1}{N - n_S} \sum_{j \in S} P_{ij}$   
 $n_S$ : number of nodes in network S  
 $P_{ij}$ : number of times that nodes i and j are assigned to the same module  
 $N$ : total number of brain regions

### Community structure



... their **associations with cognitive performance**,

- at baseline (T0)
- after 2 years follow-up (T1)
- After 7 years follow up (T2)

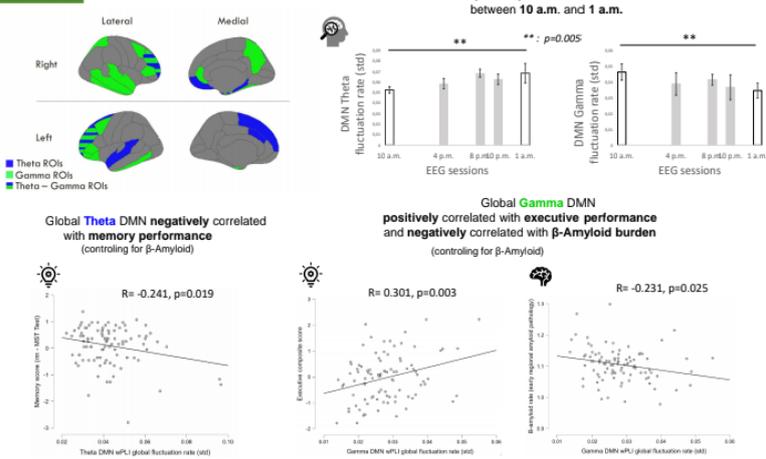
... with **cognitive trajectories**,

- Cognitive decline:  $\Delta = (T0 - Tx) / Tx$

... and with **early pathological markers**.

- Tau/neuroinflammation burden
- beta-Amyloid burden

### RESULTS



### CONCLUSION

- **Theta and gamma daily fluctuations in the Default Mode Network** seem to reflect **distinct mechanisms** underlying cognitive heterogeneity in aging.
- At baseline, **higher level of theta fluctuations** seem to be associated with **lower memory performances** while **higher level of gamma fluctuations** seem to be **beneficial for executive functioning** and might reflect a protective factor in the progression of neurodegenerative processes.
- **Accounting for daily EEG fluctuations** of brain activity contributes to better understand **subtle brain changes** related to **maintenance and compensation mechanisms** underlying cognitive performance in healthy aging.

### REFERENCES

1. Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature Neuroscience*, 20(3), 327–339. 2. Garrett, D. D., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2014). Brain signal variability is parametrically modifiable. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2831–2840. 3. Uddin, L. Q., Betzel, R. F., Cohen, J. R., Damioussis, J. S., De Brigard, F., Eckhoff, S. B., ... & Spreng, R. N. (2022). Controversies and progress on standardization of large-scale brain network nomenclature. *Network Neuroscience*, 1–11. 4. Van Eegroo, M., Narbutas, J., Chylinski, D., Villar González, P., Ghaemmaghami, P., Muto, Y., ... & Vandewalle, G. (2019). Preserved wake-dependent cortical excitability dynamics predict cognitive fitness beyond age-related brain alterations. *Communications Biology*, 2(1), 449. 5. Mijalkov, M., Kakaie, E., Pereira, J. B., Westman, E., Volpe, G., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). BRAPH: a graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PLoS one*, 12(8), e0178798.

# ANNEXE 4 : Poster présenté lors du congrès de la Société de Psychophysologie et Neurosciences Cognitives (SPNC), octobre 2023



## Daily dynamics of resting-state EEG theta and gamma fluctuations are associated with healthy cognitive trajectory in aging

Kenza Bennis<sup>1</sup>, Francis Eustache<sup>1</sup>, Gilles Vandewalle<sup>2</sup>, Fabienne Collette<sup>2</sup>, Thomas Hinault<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Inserm, U1077, EPHE, UNICAEN, Normandie Université, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cycleron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), 14000 Caen, France

<sup>2</sup> GIGA-CRC, In Vivo Imaging, Université de Liège and Belgian National Fund for Scientific Research, Liège, Belgium

Contact : kenza.bennis@unicaen.fr

**OBJECTIVE** We investigate the daily fluctuations of synchronized neuronal activity in order to clarify their prognostic value for cognitive heterogeneity in healthy aging.

**TAKE HOME MESSAGE** Accounting for **daily dynamics** of theta and gamma fluctuations contribute to explain the **heterogeneity of cognitive performance** in aging and to identify **early pathological markers**.

**INTRODUCTION**

- **Healthy age-related cognitive changes** are highly heterogeneous across individuals. This variability is increasingly explained through the lens of **spontaneous fluctuations of brain activity**, now considered as more powerful **index of human age** than mean activity.
- However, brain activity is a **biological process** modulated by **circadian rhythms**, and how these fluctuations evolve throughout the day is under investigated.
- Assessing the daily dynamics of brain fluctuations involves the use of techniques measuring the **temporal dynamics of synchronized communications between brain regions**, such as **electroencephalography**.

**METHOD** COFITAGE database: 101 Healthy late middle-aged participants (50-69 years)

**5 resting-state EEG recordings**  
(2 minutes, eyes open)

10a.m. 4p.m. 8p.m. 10p.m. 1a.m.

wPLI Std wPLI Std wPLI Std wPLI Std wPLI Std

Global Std

**Brainstorm**

Brain synchrony measure: Phase Lag Index (wPLI)  
Atlas: Desikan-Killiany (68 ROIs; 68x68 couplings)  
Artifact cleaning: Independent Component Analyses (ICA)  
Source reconstruction: individuals T1-weighted anatomical MRI, sLORETA

**Neuropsychological assessment**

**MEMORY**

- Mnemonic Similarity Task
- Free and Cued Selective Reminding Test

**ATTENTION**

- Digital Symbol Substitution Test
- Choice Reaction Test
- Visual 1-Back
- Test of Attention D2

**EXECUTIVE**

- Visual 3-Back
- Inverse Digit Span
- Trail Making Test
- Category Verbal Fluency
- Stroop Test

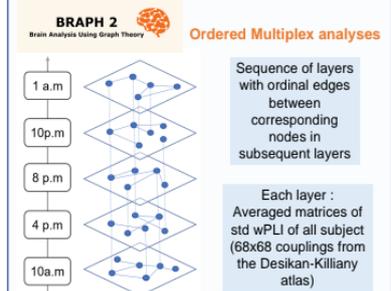
**PET-imaging**

β-Amyloid [18F] Flutemetamol    Tau/neuroinflammation [18F] THK5351

Standardized uptake value ratio (SUVR) averaged over early sites of Amyloid pathology

**PERSPECTIVES**

Investigation of **theta** and **gamma** daily fluctuations by taking into account **all recordings in chronological order** and **whole brain network dynamics**...



**Dynamic network measures**

**Flexibility**  
Quantifies how frequently a region changes its community(or network) membership over time (across layers).

**Recruitment**  
Probability that a region is assigned to its relevant functional network, such as that determined by an a priori atlas (e.g., 6 network defined by Uddin et al., 2023).

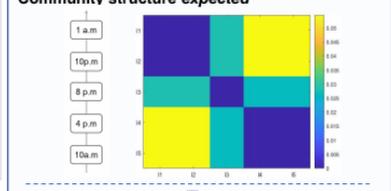
$$R_i^S = \frac{1}{n_S} \sum_{j \in S} P_{ij}$$

**Integration**  
Probability that a region is assigned to the same network as regions from networks other than S.

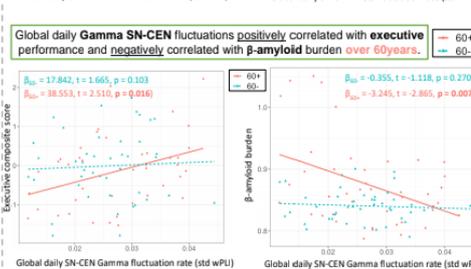
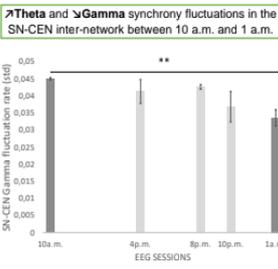
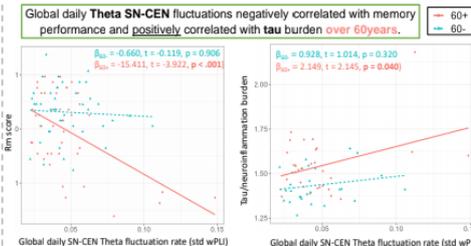
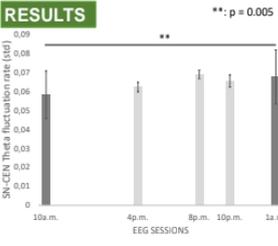
$$I_i^S = \frac{1}{N - n_S} \sum_{j \in S} P_{ij}$$

n<sub>S</sub>: number of nodes in network S  
P<sub>ij</sub>: number of times that nodes i and j are assigned to the same module  
N: total number of brain regions

**Community structure expected**



- ... their **associations with cognitive performance**,
  - at baseline (T0)
  - after 2 years follow-up (T1)
  - After 7 years follow up (T2)
- ... with **cognitive trajectories**
  - Cognitive decline:  $\Delta = (T0 - Tx) / Tx$
- ... and with **early pathological markers**
  - Tau/neuroinflammation burden
  - β-Amyloid burden



**CONCLUSION**

- **Global theta and gamma daily fluctuations in the SN-CEN inter-network** seem to reflect distinct mechanisms underlying cognitive heterogeneity in aging.
- **Higher level of theta fluctuations** seem to be associated with **lower memory performances** and with **higher tau/neuroinflammation burden**, while **higher level of gamma fluctuations** seem to be **beneficial for executive functioning** and might reflect a **protective factor** in the progression of **B-amyloid deposition** in participants over 60 years.
- **Accounting for daily EEG fluctuations** of brain activity contributes to better understand **subtle brain changes** underlying cognitive performance heterogeneity in healthy aging.

**References**

1. Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. Nature Neuroscience, 20(3), 327–339. 2. Garret, D. D., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2014). Brain signal variability is parametrically modifiable. Cerebral Cortex, 24(11), 2931–2940. 3. Uddin, L. Q. (2020). Bring the noise: reconceptualizing spontaneous neural activity. Trends in Cognitive Sciences, 24(9), 734–746. 4. Van Esbroek, M., Narbutas, J., Chylinski, D., Villar González, P., Ghaemmaghami, P., Muto, V., ... & Vandewalle, G. (2019). Preserved wake-dependent cortical excitability dynamics predict cognitive fitness beyond age-related brain alterations. Communications Biology, 2(1), 449. 5. Yang, Z., Teleford, Q. K., Franco, A. R., Gu, S., Xu, T., Ai, L., ... & Milham, M. P. (2020). Reliability of dynamic network reconfiguration: Impact of code implementation, parameter selection, scan duration, and task condition. BioRxiv, 2020-01-6. 6. Mijalkov, M., Kakaei, E., Pereira, J. B., Westman, E., Volpe, G., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). BRAPH: a graph theory software for the analysis of brain connectivity. PLoS one, 12(8), e0178798.

## RESUME

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial croissant, qui soulève des enjeux de santé publique majeurs, relatifs à la préservation de l'autonomie des adultes âgés. Si certains individus présentent un fonctionnement cognitif préservé, d'autres présentent un déclin plus ou moins marqué, reflétant une hétérogénéité des trajectoires cognitives associée à des changements cérébraux variés. Les recherches récentes suggèrent que les dynamiques temporelles de l'activité cérébrale constitueraient un indicateur fin et précoce des changements cognitifs liés à l'âge. Cependant, le moment de la journée, qui influence ces dynamiques, est rarement pris en compte dans les études. L'objectif principal de cette thèse est de caractériser les dynamiques temporelles de l'activité cérébrale à l'échelle de la journée chez des adultes âgés en bonne santé, en utilisant l'électroencéphalographie (EEG) à haute résolution temporelle. Nos résultats ont montré que les rythmes thêta et gamma sont distinctement associés à la cognition. Les fluctuations globales de l'activité thêta augmentent au cours de la journée et sont négativement corrélées aux performances mnésiques, tandis que les fluctuations gamma diminuent et sont positivement associées aux fonctions exécutives. En utilisant des méthodes de réseau multicouche, nous avons également caractérisé les dynamiques de connectivité fonctionnelle inter- et intra-réseaux, révélant que la stabilité ou la fluctuation de ces connexions a des effets spécifiques sur la cognition selon la bande de fréquence considérée. Ces résultats mettent en évidence l'importance de prendre en compte les dynamiques journalières de l'activité cérébrale dans l'étude du vieillissement cognitif. Sur le plan clinique, nos travaux ouvrent des perspectives pour le développement d'outils de dépistage précoce et d'interventions personnalisées visant à maintenir ou améliorer la santé cognitive des personnes âgées. En intégrant le moment de la journée dans l'évaluation neuropsychologique et en ciblant spécifiquement les rythmes cérébraux pertinents, il serait possible d'affiner le diagnostic et de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées.

## ABSTRACT

The aging of the population is a growing global phenomenon, raising major public health issues relating to the preservation of autonomy in older adults. While some individuals show preserved cognitive functioning, others show a more or less marked decline, reflecting the heterogeneity of cognitive trajectories associated with varied cerebral changes. Recent research suggests that the temporal dynamics of brain activity are a fine, early indicator of age-related cognitive changes. However, the time of day, which influences these dynamics, is rarely taken into account in studies. The main aim of this thesis was to characterize the temporal dynamics of brain activity on a daytime scale in healthy older adults, using high temporal resolution electroencephalography (EEG). Our results showed that theta and gamma rhythms are distinctly associated with cognition. Global fluctuations in theta activity increase over the course of the day and are negatively correlated with memory performance, while gamma fluctuations decrease and are positively associated with executive functions. Using multi-layer network methods, we also characterized the dynamics of inter- and intra-network functional connectivity, revealing that the stability or fluctuation of these connections has specific effects on cognition depending on the frequency band considered. These results highlight the importance of taking into account the daily dynamics of brain activity when studying cognitive aging. In clinical terms, our work opens up prospects for the development of early screening tools and personalized interventions aimed at maintaining or improving cognitive health in the elderly. By integrating the time of day into neuropsychological assessment, and specifically targeting relevant brain rhythms, it would be possible to refine diagnosis and propose appropriate therapeutic strategies.