

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en D.E.S. de Gériatrie

Month of birth and cognition in older adults without dementia : the MEMENTO cohort

Mois de naissance et cognition chez le sujet âgé sans trouble neurocognitif majeur : cohorte MEMENTO

BOURREAU Léa

Née le 2 mars 1998 à CHOLET (49)

Sous la direction du Docteur Alexis BOURGEAIS

Membres du jury

Professeur ANNWEILER Cédric, Pr Universitaire- Praticien Hospitalier	Président
Docteur BOURGEAIS Alexis, Chef de Clinique Assistant	Directeur
Docteur BRIET Claire, Maître de Conférence des Universités – PH	Membre
Docteur RIVIERE Hélène, Praticien Hospitalier	Membre
Docteur SIBILIA Paul, Praticien Hospitalier	Membre

Soutenue publiquement le :
27 septembre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Léa BOURREAU
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 28/08/2024

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr ANNWEILER Cédric

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine

FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine

ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie

HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST/MAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine

GUITTON Christophe
KAASSIS Mehdi
LAVIGNE Christian
PICCOLI Giorgia
POMMIER Pascal
SAVARY Dominique

MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION
GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE INTERNE
NEPHROLOGIE
CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE
MEDECINE D'URGENCE

Médecine
Médecine
Médecine
Médecine
Médecine
Médecine

PLP

CHIKH Yamina

ECONOMIE-GESTION

Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Cédric ANNWEILER, qui me fait l'honneur de présider ce jury, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, et pour votre accompagnement au sein de la Gériatrie Angevine depuis le début de mon internat.

Au Docteur Alexis BOURGEAIS, je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidée dans ce travail.

Au Docteur Claire BRIET, je vous remercie de me faire l'honneur d'évaluer aujourd'hui mon travail de thèse.

Au Docteur Hélène RIVIERE, je te remercie d'avoir accepté d'être présente aujourd'hui. Cela a été un plaisir de travailler avec toi lors de mes stages en Gériatrie.

Au Docteur Paul SIBILIA, je te remercie d'avoir accepté de venir évaluer mon travail de thèse. Je te remercie également de ton accueil lors de mon semestre au sein du service d'EDN.

A Madame Jennifer GAUTIER et l'équipe du CERAL, merci pour votre implication dans réalisation et la relecture des données statistiques de ce travail de thèse.

A l'ensemble des personnels et équipes soignantes des services de Gériatrie du CHU d'ANGERS, de l'hôpital de Château-Gontier et de la Clinique de l'Anjou, des services de Maladies Infectieuses et Tropicales, d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, et des Urgences du CHU d'Angers, je vous adresse mes plus vifs et sincères remerciements. Je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances et vos expériences, et d'avoir toujours conforté mon choix de pratiquer la médecine et notamment la Gériatrie. C'était un plaisir de travailler avec chacun d'entre vous.

A tous les médecins du service de Gériatrie du CHU d'Angers, Olivier, Alexis, Marie, Hélène, Antoine, Nicolas, Barbara, Joëlle, Marine, Romain, Guillaume, Jean, Jocelyne, merci pour vos conseils, votre enseignement et votre accompagnement toujours bienveillant tout au long de mon internat.

A l'ensemble de mes co-internes de Gériatrie, un très grand merci pour votre compagnie et l'ensemble des bons moments partagés à vos côtés. **Audrey**, mention spéciale à toi qui m'a si bien accompagnée depuis le début, merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre.

A mes co-internes du service des Urgences, et surtout à mes deux petites biches Emma et Simon, merci d'avoir permis à mon internat de si bien débuter.

A ceux qui ont fait de mon passage au SMIT un semestre riche en apprentissage. Merci aux Dr DANNEELS, Dr MAHIEU et Dr PEHLIVAN pour toutes ces connaissances et compétences acquises, et surtout la capacité à accepter l'échec au babyfoot. Merci aux deux plus gros nullos, Clémentine et Théophile, pour leurs recettes imprévisibles et caloriques.

A mes amis, surtout ceux qui sont toujours là malgré les kilomètres qui nous séparent depuis quelques années, Mathilde, Camille, Samuel, Baptiste, Thomas, Adrien, Marine. Hâte de vous faire découvrir notre prochaine destination cohésion.

A mes deux voisins incroyables, Julia et Nicolas, merci de m'avoir fait sentir chez moi à Angers. Et à tous les cinq, avec Maxime, Pierre et Clara, merci pour tous ces weekends et vacances ensemble, depuis une partie de caps inattendue jusqu'à cette soutenance de thèse.

REMERCIEMENTS

A toutes les petites bombes, et notamment celles que je n'ai pas encore citées, Laurine, Camille, Pauline, Betty, pour tous ces moments partagés.

Et enfin, je remercie du fond du cœur ma famille d'avoir toujours été présente et de m'avoir soutenue à toutes les étapes de mes études et de mon internat.

A mes grands-parents, Mamie Marie, Mamie Angèle, Papi Nanard et Papi Dudu.

A Maman et Papa, merci pour votre présence et votre soutien durant toutes ces années. Merci de m'avoir parfois poussée pour aller jusqu'au bout. Merci de m'avoir transmis votre curiosité et votre intérêt pour les autres, et de m'avoir permis de devenir la personne que je suis.

Pour finir, à Chloé et Eva, mes sœurs, pour tous nos souvenirs, nos rires, nos disputes. Merci de traverser avec moi les moments de joie et les moments difficiles, que nous vivions dans la même maison, à 111 ou à 17 500 km de distance.

ABREVIATIONS

[illegible]

Plan

ABREVIATIONS

ABSTRACT

INTRODUCTION

METHODS

1. Study design
2. Participants and selection criteria
3. Study examinations
4. Outcomes
5. Covariates
6. Statistical analysis
7. Ethics

RESULTS

DISCUSSION AND CONCLUSION

REFERENCES

FIGURES

TABLES

LIST OF FIGURES

LIST OF TABLES

TABLE OF CONTENT

APPENDICES

MONTH OF BIRTH AND COGNITION IN OLDER ADULTS WITHOUT DEMENTIA : THE MEMENTO COHORT

Léa Bourreau ^{1,2} , Alexis Bourgeais, MD ^{1,2} , Annweiler, MD, PhD ^{1,2,3,4,5} , Memento Study Group

1: UNIV ANGERS, Health Faculty, University of Angers, Angers, France

2: Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France

3: UNIV ANGERS, UPRES EA 4638, University of Angers, France

4: Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France

5: Robarts Research Institute, Department of Medical Biophysics, Schulich School of Medicine and Dentistry, the University of Western Ontario, London, ON, Canada

Abstract word count: 238; **Word count:** 2,975; **Table count:** 3; **Figure count:** 2;

Reference count: 23

ABSTRACT

Introduction : Vitamin D is involved in brain metabolism and this relationship could begin in the very 1st stages of life, during embryogenesis, when offspring vitamin D only relies on maternal reserve. The objective of this study was to highlight an association between the Month of Birth (MoB) and cognitive performances in older adults.

Methods : Data at baseline from a French multicentric cohort of 2323 non demented patients aged ≥ 60 y.o. recruited from 2011 to 2014 were included in this study. The Mini Mental State Examination (MMSE) was used as principal outcome. A periodic function of the MoB was used in regression models and adjusted for age, gender, latitude of the birthplace, education level, single status, BMI, hypertension, anxiety or depression, IADL score, physical performance and use of vitamin D supplements.

Results : A total of 1661 patients with a mean age of 70.9 ± 8.6 y.o. and mean MMSE score of 28.0 ± 1.8 were included. In multiple linear regression model, the cosine function of MoB was associated with normalized MMSE score ($p=0.006$). Modelisation predicted a highest value of MMSE in June (28.19 ± 0.68) and lowest in December (27.74 ± 0.7). Sine function of MoB was associated with TMTA time ($\beta=1.35$, $p=0.032$), delayed DMS28 score ($\beta=-0.29$, $p=0.33$) and Digit span standard score ($\beta=-0.24$, $p=0.020$).

Conclusion : Summer MoB were associated with better cognitive performances in French elderly people without dementia, independent of potential cofounders.

INTRODUCTION

Apart from its well-known role in the regulation of bone metabolism, vitamin D has many non-skeletal biological targets mediated by the vitamin D receptor (VDR). Vitamin D also has an effect in neurons and glial cells (1).

Vitamin D insufficiency is associated with worse outcome on several cognitive functions and higher frequency of dementia in middle-aged and older adults (1–3). The clinical implication is that adult patients could benefit from vitamin D supplementation, as described in this systematic review from *Da Silva and al.* in 2022 (4). Supplementation might improve cognition in the following domains : executive function, attention, learning memory, verbal memory and working memory (5).

In addition, it has been suggested that this effect of vitamin D on cognitive function may begin as early as embryogenesis. Vitamin D has already been shown to play a major role in other developmental functions (6).

Maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 (25-OH-D3) concentrations and the mother's ultra-violet-B (UV-B) rays' exposure (impacted by the pregnancy time span and the Month of Birth (MoB)) could influence neurodevelopment in offspring. *ECLIPSES*, a randomized controlled trial, assesses that cognitive performances at 40 days after birth were significantly lower in newborns if the mother presented a vitamin D deficiency (<30 nmol/L) during pregnancy (7).

During pregnancy, the fetus entirely depends on maternal vitamin D reserve (8). The maternal serum 25-OH-D3 concentration is highly correlated to that of the umbilical cord of the fetus.

Moreover, since 90% of maternal vitamin D is synthesized in the skin under the action of solar UV-B rays, the mother's vitamin D status is mostly influenced by the season ; with higher concentrations reported during summer and early fall in European women (9). In consequence, without supplementation, fetal vitamin D concentration largely depends on the season of pregnancy, and the MoB. This may explain why several conditions related to hypovitaminosis D have been linked to the MoB and why children born in winter are being more exposed to multiple sclerosis and altered thymus function (10).

However, the relationship between MoB and cognitive function in older patients without dementia has not yet been studied. We hypothesized an association between MoB and overall cognitive performance in adults over 60 years, in particular that summer and early autumn MoB would be associated with better cognitive function.

The primary objective of the present study is to measure the association between MoB and global cognitive performance, using Mini Mental State Examination (MMSE), in adults over 60 years without dementia. The secondary objectives are to measure the association between MoB and specific cognitive functions in adults without dementia.

METHODS

1. Study design

MEMENTO is a large cohort of patients consulting in French memory clinics and presenting with either isolated cognitive complaints or recently diagnosed mild cognitive impairment (MCI). Between April 2011 and June 2014, 2323 patients from 28 French memory clinics consented to participate and to be followed over a 5-year period. We used data collected at baseline.

2. Participants and selection criteria

Inclusion criteria were as follows: patient aged 60 years or older, had at least MCI in one or more cognitive domains or a subjective cognitive complaint without an objective deficit, with a Clinical Dementia Rating ≤ 0.5 , the absence of visual and hearing impairments preventing neuropsychological testing, health insurance and to provide informed written consent.

Exclusion criteria were: being under guardianship, residing in a nursing facility, being a pregnant or breastfeeding women, Alzheimer disease known as being caused by gene mutation, history of intracranial surgery, contraindication to MRI, neurological disease such as treated epilepsy or Parkinson's disease, brain tumor, subdural hematoma, stroke diagnosed in the last 3 months preceding enrolment visit or stroke followed by persistent neurological deficits, schizophrenia history and illiteracy.

3. Study examinations

Baseline data collection included socio-demographic characteristics, personal, familial medical history, neurological and physical examination (anthropometric measurements and 3 measures of blood pressure (BP)), current medication intake (including vitamin D and

analogues), full neuropsychological test (Mini Mental State Examination (MMSE), Digit span, Delayed Matching to Sample 48 (DMS48), Trail Making Test (TMT), Frontal Assessment Battery (FAB)), autonomy (Instrumental Activities in Daily Living Scale), and physical performances (Short Physical Performance Battery (SPPB)). All data was recorded via secured online electronic data capture.

4. Outcomes

Primary outcome measure was the MMSE score for the evaluation of global cognitive performances.

Secondary outcome measures were time used for TMT – part A (in seconds) testing the speed of information processing, delayed DMS48 (/48) for visual episodic memory, time used for TMT- part B (in seconds) for shifting, Digit Span standard score (/20) for updating, FAB score (/18) and more specifically the Go-No-Go sub score (/3) for cognitive inhibition.

5. Covariates

The following covariates were included as potential cofounders in the statistical models : age, gender, latitude of the birthplace, education level, single status, Body Mass Index (BMI) (kg/m^2), hypertension (systolic BP > 140 mmHg or diastolic BP > 90 mmHg on the 2nd measure), moderate or extreme anxiety or depression, loss of independence (IADL < 4/4), low or intermediate physical performance (SPPB score < 10/12) and use of vitamin D supplements at enrolment visit.

Most birthplace latitudes were obtained from a governmental website and was manually completed with data provided from another website.

6. Statistical Analysis

Participants' characteristics were summarized using mean $\pm$ standard deviations or effective and percentages, as appropriate. To determine the association between the MoB (independent variable) and cognitive performances (dependent variable), we applied multiple linear regressions. The MoB was added as a periodic function: $\beta_1 \sin(2\pi * \text{MoB}/12) + \beta_2 \cos(2\pi * \text{MoB}/12)$ where n and β_i are regression coefficients.

In addition, as the MMSE score distribution did not meet the normality condition, we normalized this score with "NormPsy" R package. P-values $<0,05$ were considered significant, and all statistics were performed using SAS® V9.4.

7. Ethics

All participants in the study provided written informed consent for research. The MEMENTO study protocol has been approved by the local ethics committee ("Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III", approval number 2010-A013984-35), and the study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Among the 2323 patients recruited in the MEMENTO cohort, we included 1661 participants (**Figure 1**). Their mean age was 70.9 ± 8.6 years. They were predominantly women (62.6%), with a high educational level (superior studies for 39.8%). The mean MMSE score was 28.0 ± 1.8 (**Table I**).

As indicated in **Table II**, every MoB was represented, with a maximum of participants born in July (9.4%) and a minimum born in November (6.7%) and showed no significant difference compared with birth distribution between January 1946 and December 1980 in Metropolitan France.

Multiple linear regression model (adjusted for age, latitude of the birthplace, gender, education level, single status, BMI, anxiety and/or depression, IADL, SPPB and the use of vitamin D supplements) showed that the cosine function of MoB was associated with the normalized MMSE score ($\beta = -1.01$ with $p = 0.036$) which means that the association between the MoB and MMSE could be modeled with an inverted cosine function (**Table III, Figure 2a**). The highest predicted value of average MMSE score was 28.19 ± 0.68 found among participants born in June and lowest predicted value was 27.74 ± 0.7 in December.

In the multiple linear regression model, MMSE score was positively associated with feminine gender ($\beta = 1.84$, $p = 0.0162$), education level (for superior studies $\beta = 11.70$, $p < 0.0001$) and inversely associated with age ($\beta = -0.16$, $p < 0.001$), hypertension ($\beta = -2.03$, $p = 0.004$), disability ($\beta = -5.61$, $p < 0.001$) (**Table III**). MMSE score was not associated with marital status, latitude of birthplace, BMI, anxiety and/or depression, physical performance and use of vitamin D supplements.

We also found that TMTA time ($\beta=1.35$, $p=0.032$), delayed DMS48 score ($\beta=-0.29$, $p=0.03$) and Digit Span standard score ($\beta=-0.24$, $p=0.020$) were associated with the sine function of MoB. The best predicted value of TMTA time was 47.05 ± 8.77 seconds in September and worse was 50.45 ± 7.82 in December. The highest predicted value for Digit Span score was 10.26 ± 0.92 in August and lowest was 9.64 ± 1.01 in February. The highest predicted value for delayed DMS 48 score was 44.82 ± 1.35 in July and lowest was 43.96 ± 1.65 in February (**Figure 2b, 2c, 2d**).

Direct DMS 48 score, FAB score, TMTB time and Go-No-Go scores were not significantly associated with MoB using either the sine or cosine function.

DISCUSSION ET CONCLUSION

The main finding of this study is that the MoB was associated as a periodic function with global cognitive performances evaluated by the MMSE score, in a large cohort of adults over 60 y.o. without dementia, independently of all studied potential cofounders. Summer MoB, notably June, July and August, were associated with better scores in MMSE, delayed DMS48 (testing episodic visual memory), TMT-A (testing executive functions) and Digit span (testing working memory).

The MoB effect has been studied in various fields. Previous studies reported that the MoB influences several organic diseases as multiple sclerosis (10), thymic output (11), psychiatric disorders as schizophrenia, depression and suicidal risk (12,13).

The Rotterdam cohort study led in Netherlands (14) on nearly 13 000 participants, born between 1887 and 1960 and followed between 1990 and 2018, showed that the risk of dementia was higher for participants born in winter and fall (respectively HR 1.15 [95% CI 1.01-1.31] and HR 1.17 [95% CI 1.01-1.33]) than those born in summer, especially for Alzheimer' disease. The risk was particularly increased for participants born in a colder winter. Season of Birth (SoB) and dementia were associated in a study focusing on 354 859 Chinese older patients over 60 y.o. Compared with the summer-born, the odds of dementia were significantly lower among those born in winter in the northern regions of China. The results are not concordant with the ones described in this study. However, these differences can be explained by China's larger surface area, differences in lifestyle and climate (15).

Kucera and al. using a large European cohort (*SHARE*) of 70,000 patients provided evidence of an association between SoB and specific cognitive performances with higher scores in delayed recall and verbal fluency for the summer-born individuals compared to winter-born

(16). The results did not find that being born in winter was associated with a greater rate of cognitive decline. These results are concordant with ours for delayed recall and executive functions even if different tests were performed in the *SHARE* study to assess these various cognitive functions. We did not study the impact of MoB on cognitive decline as data was only available at baseline, but further analyses could be performed using the follow-up at 5 years in the MEMENTO cohort.

To our knowledge, there are no references in the literature studying the association between MoB and other specific neurodegenerative disorders.

In the United Kingdom, neuroimaging was available for 43 000 individuals followed by a large cohort focusing on the association between MoB and mental health disorders. Summer births were associated with greater volume and mean cortical thickness in temporal and occipital lobes, greater cingulate thickness and amygdala volume. Winter births were associated with greater global white matter, association fibers and thalamic radiations integrity. However, this study does not provide evidence of association between neuroimaging findings and clinical neurocognitive disorders except for a greater risk of probable major depressive disorder in summer-born patients (17).

In a Japanese study published in 2024 (18), in comparison to summer-born patients, winter-born patients with schizophrenia showed significantly increased gyrification mainly in the left lateral occipital, inferior temporal and right frontoparietal regions as well as cortical thinning in the right superior frontal lobe. SoB did not significantly affect the gyrification in healthy controls. This suggests the contribution of early neurodevelopmental factors associated with SoB.

In the Rotterdam study, there was no effect of SoB on any imaging derived measures in patients with dementia (14). More research would be needed to study the association between neuroimaging findings and MoB in demented patients or with cognitive performances.

It has been suggested that vitamin D could play a major role on the MoB effect through the multitude of effects of this hormone on the central nervous system (CNS) including neurotrophism, neurotransmission, neuroprotection, and neuroplasticity (1).

The presence in the brain of 25-hydroxylase and 1- α -hydroxylase, along with evidence of in situ CNS calcitriol synthesis, suggest that the CNS can locally metabolize and regulate the active form of vitamin D (1). Also, the specific VDR is found in glial cells in various regions of the CNS (spinal cord, temporal and frontal cortex, central grey nucleus, cerebellum, ventriculus system).

Some data suggest that the biological effects of vitamin D may be long-lasting and even transgenerational. In a study where rats were treated with vitamin D in the neonatal period, dopamine levels remained elevated well beyond the period of exposure, with the effect being transmitted to the offspring of treated female rats. Evidences suggest that epigenetic regulation may be operative in vitamin D converting enzymes, raising the possibility that early vitamin D exposure (or lack of) may induce epigenetic alterations that affect gene expression and neurodegenerative diseases later in life (19).

In developmental vitamin D deficient rodent models induced by vitamin D dietary deprivation prior breeding and maintained during pregnancy, offsprings showed morphological changes in the brain, with an overall increased brain size and hemispheric length, cortical layer thinning, and larger lateral ventricles compared with vitamin D-sufficient controls (13). Microscopically, vitamin-D-depleted offspring had increased cellular proliferation with higher rates of mitosis

and decreased apoptosis than usually observed. There were behavioral consequences with alterations in learning and memory, impaired attentional processing, altered spontaneous locomotion in those vitamin D deprived rats during embryogenesis even if there were given normal intake of vitamin D after birth.

The effect of vitamin D insufficiency during pregnancy was also investigated in humans. Several systematic reviews and clinical trials already showed that vitamin D insufficiency during pregnancy was associated with negative outcome on neurodevelopment, verbal and motor skills (7,20). The results of the *ECLIPSES* trial suggests that there may be a critical period for neurodevelopment in the 1st trimester of the pregnancy , during which vitamin D may be essential. It may not be the moment of birth that results in a higher risk of dementia, as the association could also be explained by circumstances at the moment of conception, during the pregnancy trimesters, or after (7). Further knowledge about the most critical moments or periods is necessary to draw any conclusions.

Thus, the alternative possibility of a direct MoB effect on cognition should be considered, based on the seasonal changes of maternal exposure to UV-B radiation during pregnancy and the subsequent changes of maternal serum vitamin D concentration. In France, the sun exposure of pregnant women appears insufficient between October and May to allow normal vitamin D concentration (9). As the fetus is completely reliant on maternal vitamin D reserve and as 90% of vitamin D is synthesized under the action of solar UV-B rays, the fetus experiences seasonal changes of 25-OH-D3 concentrations throughout gestation, with potential consequences on cognition (8).

All these observations confirm that vitamin D promotes prenatal and postnatal neurological development. This could explain our results, in particular the fact that people born in summer

and early autumn are more likely to show better cognitive performance later in life, due to higher levels of 25-OH-D3 in mothers during early pregnancy (August to November) (9).

Potential limitations of our study should be considered. Firstly, the MoB is a proxy measure for seasonal variations in UV light and length of the day impacting vitamin D levels. Temperature, pollen, nutrition, seasonal infectious agents, air pollution remain potential cofounders. Secondly, these findings might not be generalizable to other countries and populations, as the association of vitamin D levels probably depend on seasonal circumstances such as weather and latitude. Thirdly, the use of an observational design precludes any causal inference. Finally, no information on eventual premature birth or birthweight was available, although premature delivery and lower birthweight appears to be more frequent in mothers deficient in vitamin D (21).

The strengths of this study include a large sample of older adults recruited in 28 centers. Additionally, the participants recruited were all born in a large period, in an era without vitamin D supplementation policy for pregnant women. This could have emphasized the role of seasonality and sun exposure. We measured cognitive performances through a panel of various and precise tests. Furthermore, the participants' distribution by month of birth was consistent with the distribution noticed by the French national institute for statistical and economic studies (INSEE) between 1946 and 1980. Finally, regression models were applied to measure adjusted associations.

Our results support the idea that, as in muscle growth and muscular mass development, neurological changes due to early life hypovitaminosis D are persistent in adult age (22). This support the fact that vitamin D status of pregnant women and offspring exposure to high levels of vitamin D is crucial during embryogenesis and the 1st trimester of pregnancy. Since 70% of

pregnant women have hypovitaminosis D, these observations are relevant to public health and call for an approach based on maternal vitamin D monitoring and eventual supplementation (8). It seems important to recall that vitamin D supplementation during pregnancy is not associated with any maternal and neonatal negative outcomes (4,23). Finally, this study provides a strong rationale for conducting prospective trials in pregnant women to reveal long-term effects of MoB or SoB, their impact on vitamin D levels, and the consequences on neurocognitive functions.

In conclusion, to our knowledge, we provide here the first evidence of a MoB effect on the cognitive performance in older adults without dementia in France. The summer and early fall MoB were associated with better results on several cognitive scores. Vitamin D status during pregnancy could explain this result. More studies would be needed to develop formal clinical recommendations on vitamin D supplementation during pregnancy.

REFERENCES

1. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2013;39(5):458-84.
2. van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 1 sept 2013;12(4):1013-23.
3. Goodwill AM, Szoeki C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(10):2161-8.
4. da Silva ABJ, Barros WMA, da Silva ML, Silva JML, Souza AP da S, da Silva KG, et al. Impact of vitamin D on cognitive functions in healthy individuals: A systematic review in randomized controlled clinical trials. *Front Psychol*. 29 nov 2022;13:987203.
5. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1367(1):57-63.
6. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. sept 2018;86:112-23.
7. Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, Basora J, Arijá V. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 19 oct 2020;12(10):3196.
8. við Streym S, Kristine Moller U, Rejnmark L, Heickendorff L, Mosekilde L, Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life—a cohort study. *Eur J Clin Nutr*. oct 2013;67(10):1022-8.
9. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Balon BP, Gorenjak M, Maver U, et al. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 oct 2014;181:6-9.
10. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2013;84(4):427-32.
11. Disanto G, Watson CT, Meier UC, Ebers GC, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Month of Birth and Thymic Output. *JAMA Neurology*. 1 avr 2013;70(4):527-8.

12. Hsu CW, Tseng PT, Tu YK, Lin PY, Hung CF, Liang CS, et al. Month of birth and mental disorders: A population-based study and validation using global meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2021;144(2):153-67.
13. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1 janv 2013;34(1):47-64.
14. Mooldijk SS, Licher S, Vinke EJ, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA. Season of birth and the risk of dementia in the population-based Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 1 mai 2021;36(5):497-506.
15. Ding R, He P, Song X, Zheng X. Season of birth and dementia: Findings from Chinese elderly based on a nationwide data. *American Journal of Human Biology*. 2020;32(2):e23319.
16. Kucera M, Wolfova K, Cermakova P. Association Between Season of Birth and Cognitive Aging in Older Adults: Pan-European Population-Based Study on 70,000 Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2021;82(4):1703-13.
17. Viejo-Romero M, Whalley HC, Shen X, Stolicyn A, Smith DJ, Howard DM. An epidemiological study of season of birth, mental health, and neuroimaging in the UK Biobank. *PLoS One*. 2024;19(5):e0300449.
18. Torigoe M, Takahashi T, Takayanagi Y, Sasabayahi D, Kobayashi H, Sakamoto K, et al. Increased brain gyrification and cortical thinning in winter-born patients with schizophrenia spectrum. *Front Psychiatry*. 2024;15:1368681.
19. Kadalayil L, Alam MZ, White CH, Ghantous A, Walton E, Gruzieva O, et al. Analysis of DNA methylation at birth and in childhood reveals changes associated with season of birth and latitude. *Clin Epigenetics*. 11 sept 2023;15(1):148.
20. Villalobos M, Tous M, Canals J, Arijia V. Vitamin D during pregnancy and neurodevelopment of the child: systematic review. *AN PSICOL-SPAIN*. 2 août 2019;35(3):389-96.
21. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-Pregnancy Vitamin D Deficiency and Risk of Preterm Birth Subtypes. *Obstetrics & Gynecology*. févr 2015;125(2):439.
22. Duval GT, Schott AM, Sánchez-Rodríguez D, Herrmann FR, Annweiler C. Month-of-Birth Effect on Muscle Mass and Strength in Community-Dwelling Older Women: The French EPIDOS Cohort. *Nutrients*. janv 2022;14(22):4874.

23. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*. 1 mai 2015;103(5):1278-1288.e4.

FIGURES

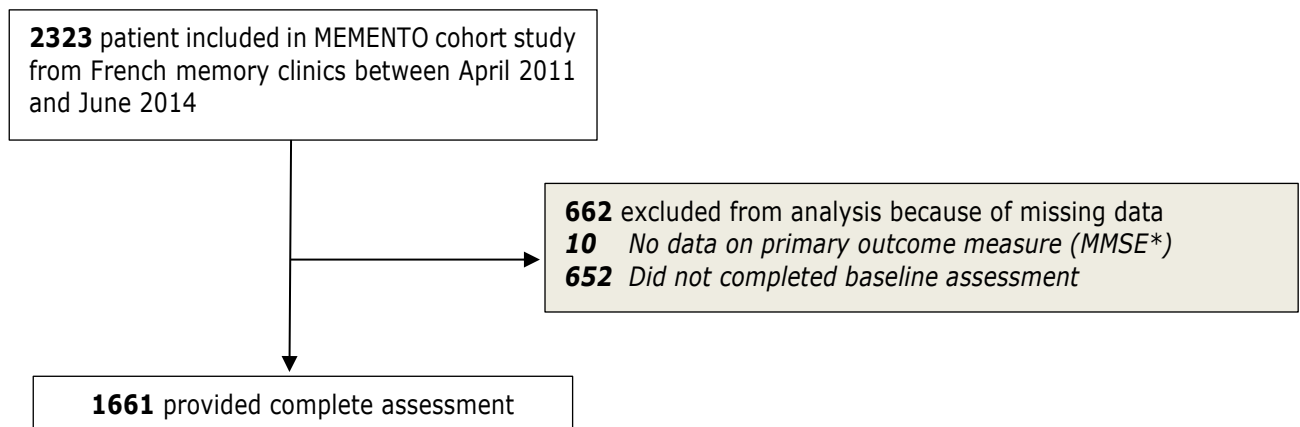


Figure 1. Study flowchart

*MMSE = Mini Mental State Examination

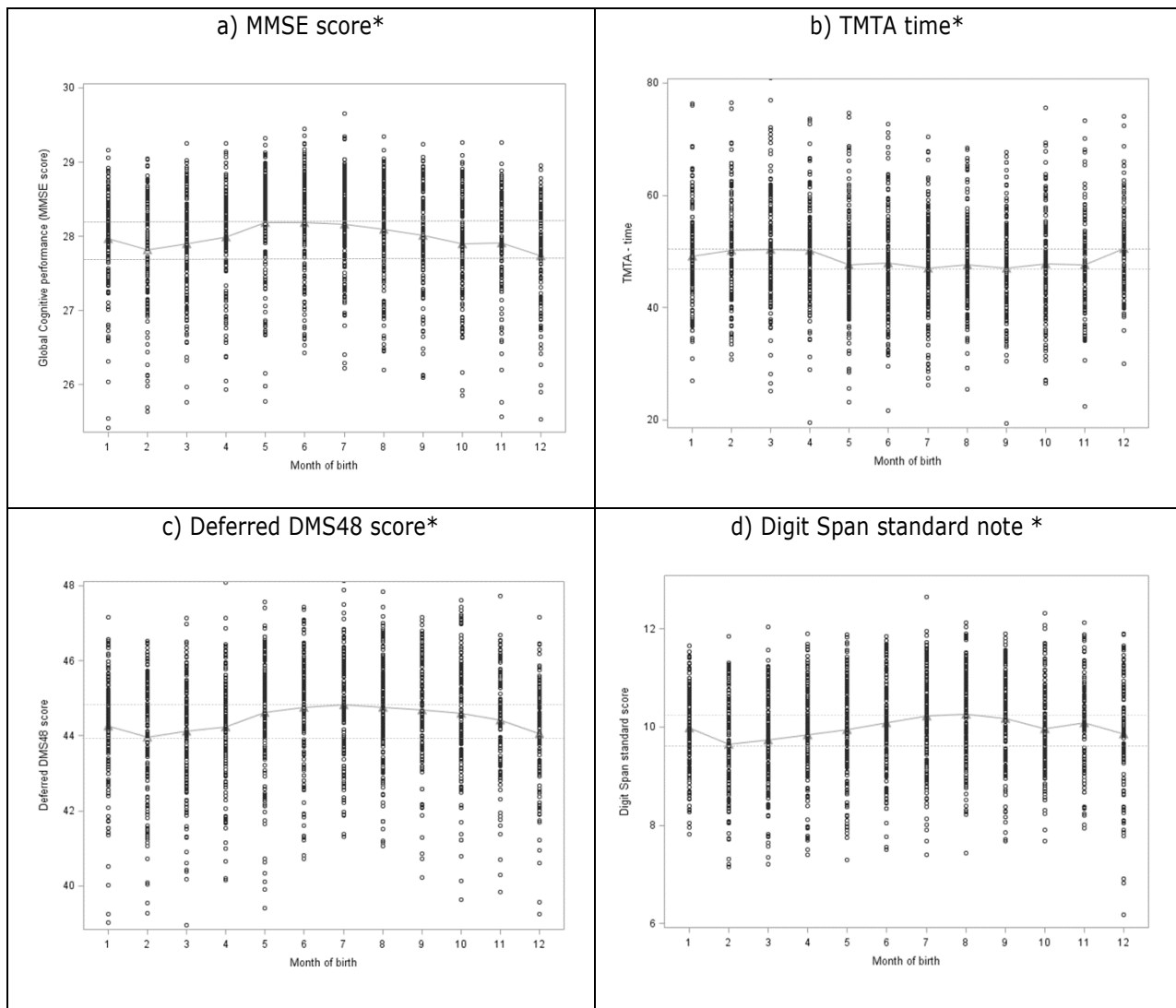


Figure 2. Trigonometric modelling of cognitive performances by month of birth

*Adjusted for age, latitude of the birthplace, gender, education level, single status, body mass index (Kg/m²), hypertension (Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg), anxiety and/or depression, disability (Instrumental Activities of Daily Living score below 4 out of 4), low or intermediate physical performances (Short Physical Performance Battery score below 10 out of 12) and the use of vitamin D supplements

TABLES

Table I. Participants' characteristics at baseline (n=1661)

	MEMENTO Cohort	
	n (%) or mean ($\pm$ SD)	Range
Demographical measures		
Age (years)	70.9 $\pm$ 8.6	32.5-92.7
Women	1040 (62.6)	
Single status	601 (36.2)	
Education level		
$\leq$ Primary school	230 (13.8)	
Cycle 1	383 (23.1)	
Cycle 2	387 (23.3)	
$\geq$ Superior	661 (39.8)	
Clinical measures		
Body Mass Index (Kg/m ²)	25.5 $\pm$ 4.3	14.5-52.5
Hypertension ¹	777 (46.8)	
Anxiety and/or depression	885 (53.3)	
Deficiency in the IADL score (<4/4)	277 (16.7)	
Low or intermediate physical performance ²	389 (22.2)	
Use of vitamin D supplements	324 (19.5)	
Cognitive performance		
MMSE score (/30)	28.0 $\pm$ 1.8	20-30
Normalized MMSE score (/100)	78.1 $\pm$ 14.7	37-100
TMT A time (sec) (n=1654)	48.6 $\pm$ 20.2	13-254
Delayed DMS48 score (/48) (n=1634)	44.5 $\pm$ 4.2	10-48
FAB score (/18) (n=1642)	16.2 $\pm$ 1.9	8-18
TMT B time (sec) (n=1625)	112.4 $\pm$ 61.7	24-638
Digit span – standard score (/20) (n=1629)	10.0 $\pm$ 3.1	1-20
Go-No-Go score ³ (/3) (n=1636)	2.5 $\pm$ 0.8	0-3

MMSE : Mini Mental State Examination ; TMT A : Trail Maling Test – part A ; DMS48 : Delayed Matching to Sample 48 ; TMT B : Trail Maling Test – part B ; FAB : Frontal Assessment Battery

¹ Systolic blood pressure $\geq$ 140 mmHg or Diastolic blood pressure $\geq$ 90 mmHg

² Short Physical Performance Battery score < 10/12

³ FAB subscore for cognitive inhibition

Table II. Participants' distribution by month of birth in MEMENTO cohort (n=1,661) compared with birth distribution, between January 1946 and December 1980 in Metropolitan France (n=28 913 203)

Month of birth	Metropolitan France ¹ (n= 28 913 203)		MEMENTO cohort (n=1 661)		
	N	%	N	%	CI* 95%
January	2 432 597	8.4	138	8.3	[7.0-9.7]
February	2 274 688	7.9	125	7.5	[6.3-8.9]
March	2 538 036	8.8	155	9.3	[7.9-10.7]
April	2 500 268	8.6	141	8.5	[7.2-9.8]
May	2 618 596	9.1	155	9.3	[7.9-10.7]
June	2 445 129	8.5	149	9.0	[7.6-10.5]
July	2 507 998	8.7	156	9.4	[8.0-10.9]
August	2 402 578	8.3	152	9.2	[7.8-10.6]
September	2 339 415	8.1	130	7.8	[6.6-9.2]
October	2 321 908	8.0	136	8.2	[6.9-9.6]
November	2 208 393	7.6	111	6.7	[5.5-8.0]
December	2 323 587	8.0	113	6.8	[5.6-8.1]

*95% Confident Interval

¹Source : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/000436391?idbank=00043639#Tableau>

Table III. Results of the multiple linear regression model to measure the association between the normalized MMSE score and the Month of Birth (n=1 661)

	β	CI 95%	p-value
Demographical measures			
Age (years)	-0.16	[-0.24;-0.07]	< 0.001
Latitude of birthplace	0.14	[-0.03;0.31]	0.114
Women	1.84	[0.34;3.35]	0.0162
Marital status			0.546
Married / cohabiting partner	-		
Single / divorced / separated	-0.24	[-1.96;1.48]	
Widower	-1.18	[-3.28;0.92]	
Education level			<0.001
≤ Primary school	-		
Cycle 1	5.59	[3.33;7.85]	
Cycle 2	8.47	[6.20;10.75]	
≥ Superior	11.70	[9.58;13.82]	
Clinical measures			
Body Mass Index (Kg/m ²)	0.09	[-0.07;0.25]	0.282
Hypertension ¹	-2.03	[-3.41;-0.65]	0.004
Anxiety and/or depression	-0.06	[-1.42;1.29]	0.927
Deficiency in the IADL score (<4/4)	-5.61	[-7.43;-3.80]	<0.001
Low or intermediate physical performance ²	-1.71	[-3.42;-0.00]	0.050
Use of vitamin D supplements	0.34	[-1.37;2.06]	0.694
Month of Birth (MoB)			
Sin (2 π * MoB/12)	-0.53	[-1.46;0.41]	0.269
Cos (2 π * MoB/12)	-1.01	[-1.96;-0.07]	0.036

MMSE : Mini Mental State Examination ; IADL : Instrumental Activities of Daily Living

¹ Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg

² Short Physical Performance Battery score < 10/12

LIST OF FIGURES

Figure 1. Study flowchart 19

Figure 2. Trigonometric modelling of cognitive performances by month of birth 20

LIST OF TABLES

Table I. Participants' characteristics at baseline 21

Table II. Participants' distribution by month of birth in MEMENTO cohort (n=1 661) compared with birth distribution, between January 1946 and December 1980 in Metropolitan France (n=28 913 203)..... 22

Table III. Results of the multiple linear regression model to measure the association between the normalized MMSE score and the Month of Birth (n=1 661) 23

TABLE OF CONTENT

ABREVIATIONS	
ABSTRACT	2
INTRODUCTION	3
METHODS	5
1. Study design	5
2. Participants and selection criteria.....	5
3. Study examinations.....	5
4. Outcomes	6
5. Covariates	6
6. Statistical analysis	7
7. Ethics	7
RESULTS.....	8
DISCUSSION AND CONCLUSION	10
REFERENCES	16
FIGURES.....	19
TABLES.....	21
LIST OF FIGURES	24
LISTE OF TABLES	25
TABLE OF CONTENT.....	26
APPENDICES	26
I. MMSE	I
II. BREF (FAB-score).....	II
III. Trail Making Test	III
IV. DMS48	VII
V. Digit Span Standard Score / empan numérique	IX
VI. Clinical Dementia Rating Score	X

APPENDICES

APPENDIX I – Mini Mental State Examination (MMSE)

Source : <http://www.sgca.fr/outils/mms.pdf>

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E) Date : Evalué(e) par : Niveau socio-culturel	Etiquette du patient
--	----------------------

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

➤ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|------|------------------------------|------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !Ou! | 4. Quel jour du mois ? | !Ou! |
| 2. en quelle saison ? | ! | 5. Quel jour de la semaine ? | ! |
| 3. en quel mois ? | ! | | |
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|---|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | ! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ! |

APPRENTISSAGE

➤ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|---|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | ! |
| 12. fleur | ou | [dé | ou | [tulipe | ! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | ! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

➤ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|---|
| 14. 93 | ! |
| 15. 86 | ! |
| 16. 79 | ! |
| 17. 72 | ! |
| 18. 65 | ! |

➤ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

➤ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|---|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | ! |
| 20. fleur | ou | [dé | ou | [tulipe | ! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | ! |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|---|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | ! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | ! |
| 24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | ! |
- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|---|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | ! |
| 26. Pliez-la en deux. | ! |
| 27. et jetez-la par terre ». | ! |
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|----------------------------------|---|
| 28. « faites ce qui est écrit ». | ! |
|----------------------------------|---|
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|---|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | ! |
|---|---|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

➤ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|---|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | ! |
|---|---|



SCORE TOTAL (0 à 30) !

APPENDIX II – BREF (FAB-score)

Source : <http://www.sgca.fr/outils/bref.pdf>

19.9.2002

BATTERIE RAPIDE D'EFFICIENCE FRONTALE (Dubois et Pillon)

		Cotation
1 – <u>Epreuves des similitudes</u> Demander en quoi se ressemblent : - Une orange et une banane, - Une chaise et une table - Une tulipe, une rose et une marguerite.	- Les 3 réponses correctes 2 réponses seulement 1 réponse - aucune réponse	= 3 = 2 = 1 = 0
2 – <u>Epreuve de fluence verbale</u> Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S.	> 10 mots - entre 5 et 10 mots - entre 3 et 5 mots - moins de 3 mots	= 3 = 2 = 1 = 0
3 – <u>Comportement de préhension</u> L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.	- Le patient ne saisit pas les mains de l'examineur. - Le patient hésite et demande ce qu'il doit faire. - Le patient prend les mains sans hésitation - Le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire.	= 3 = 2 = 1 = 0
4 – <u>Séquences motrices de Luria</u> Le patient doit reproduire la séquence « tranche – poing – paume » après que l'examineur la lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisée 3 fois avec l'examineur.	- Le patient réussit seul 6 séquences consécutives. - Le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives. - Le patient ne peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur. - Le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur.	= 3 = 2 = 1 = 0
5 – <u>Epreuve des consignes conflictuelles</u> Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-1-1-1-2)	- Aucune erreur - Seulement 1 ou 2 erreurs - Plus de 2 erreurs - Le patient suit le rythme de l'examineur.	= 3 = 2 = 1 = 0
6 – <u>Epreuve de Go-No Go</u> Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)	- Aucune erreur - Seulement 1 ou 2 erreurs - Plus de 2 erreurs - Le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur.	= 3 = 2 = 1 = 0
TOTAL		

APPENDIX III – Trail Making Test

Source : https://www.center-tbi.eu/files/approved-translations/French/FRENCH_TMT.pdf

Trail Making Test (TMT) – French Version

Le « Trail Making Test » comprend deux parties, la A et la B. Le participant a besoin d'un crayon pour chaque partie. L'examineur commence à chronométrer la partie A et la partie B dès que les instructions ont été données et que le participant a reçu le signal de départ. N'arrêtez pas le chronomètre tant que le participant n'a pas terminé les deux parties ou que le temps imparti n'a pas expiré.

Administration de la partie A :

Trails A Exemple

Dites au participant : « **Sur cette page se trouvent des chiffres (placez le côté de la feuille contenant l'exemple de tracés de Trails A devant le participant et pointez sur les chiffres contenus dans le rectangle). Commencez au chiffre 1 (pointez dessus) et tirez une ligne de 1 à 2 (en pointant), de 2 à 3 (en pointant), de 3 à 4, et ainsi de suite, dans l'ordre, jusqu'à ce que vous atteigniez la fin (pointez sur le cercle marqué « fin »). Commencez ici (pointez sur le chiffre 1) et tracez votre ligne aussi vite que vous le pouvez. Prêts! Partez! ».**

Trails A Test

Quand l'exemple est terminé et que l'examineur est certain que le participant comprend la marche à suivre, tournez la page au verso où se trouve la partie A. Dites : « **Sur cette page se trouvent des chiffres qui vont de 1 à 25. Faites comme dans l'exemple. Commencez au chiffre 1 (pointez sur le chiffre 1) et tirez une ligne de 1 à 2 (en pointant), de 2 à 3 (en pointant), de 3 à 4, et ainsi de suite, dans l'ordre numérique, jusqu'à ce que vous atteigniez la fin (pointez sur le cercle marqué « fin »). N'oubliez pas de travailler aussi vite que vous le pouvez. Prêts! Partez! ».**

Erreurs: Lorsque le patient fait une erreur, l'examineur doit porter l'erreur à l'attention du participant en disant : « *Non, où devez-vous aller à partir de là ?* » en pointant sur le chiffre précédent. L'examineur n'arrête pas le chronomètre lorsque des erreurs se produisent. La partie A peut être clôturée après 100 secondes.

Administration de la partie B :

Trails B Exemple

Dites au participant : « **Sur cette page se trouvent des chiffres et des lettres. (Placez l'exemple de Trails B devant le participant et pointez sur le rectangle contenant l'exemple). Commencez à 1 (pointez) et tirez une ligne de 1 à A (pointez), de A à 2 (pointez), de 2 à B (pointez), de B à 3 (pointez), de 3 à C, et ainsi de suite, dans cet ordre, jusqu'à ce que vous atteigniez la fin (pointez). Rappelez-vous que vous avez d'abord un chiffre, puis une lettre, puis un chiffre, puis une lettre et ainsi de suite. Tracez vos lignes aussi vite que vous le pouvez (Si le participant semble encore un peu hésitant, ajoutez encore une fois « Rappelez-vous: numéro-lettre, lettre-numéro »). Commencez ici (pointez sur 1). Prêts. Partez! ».**

Trails B Test

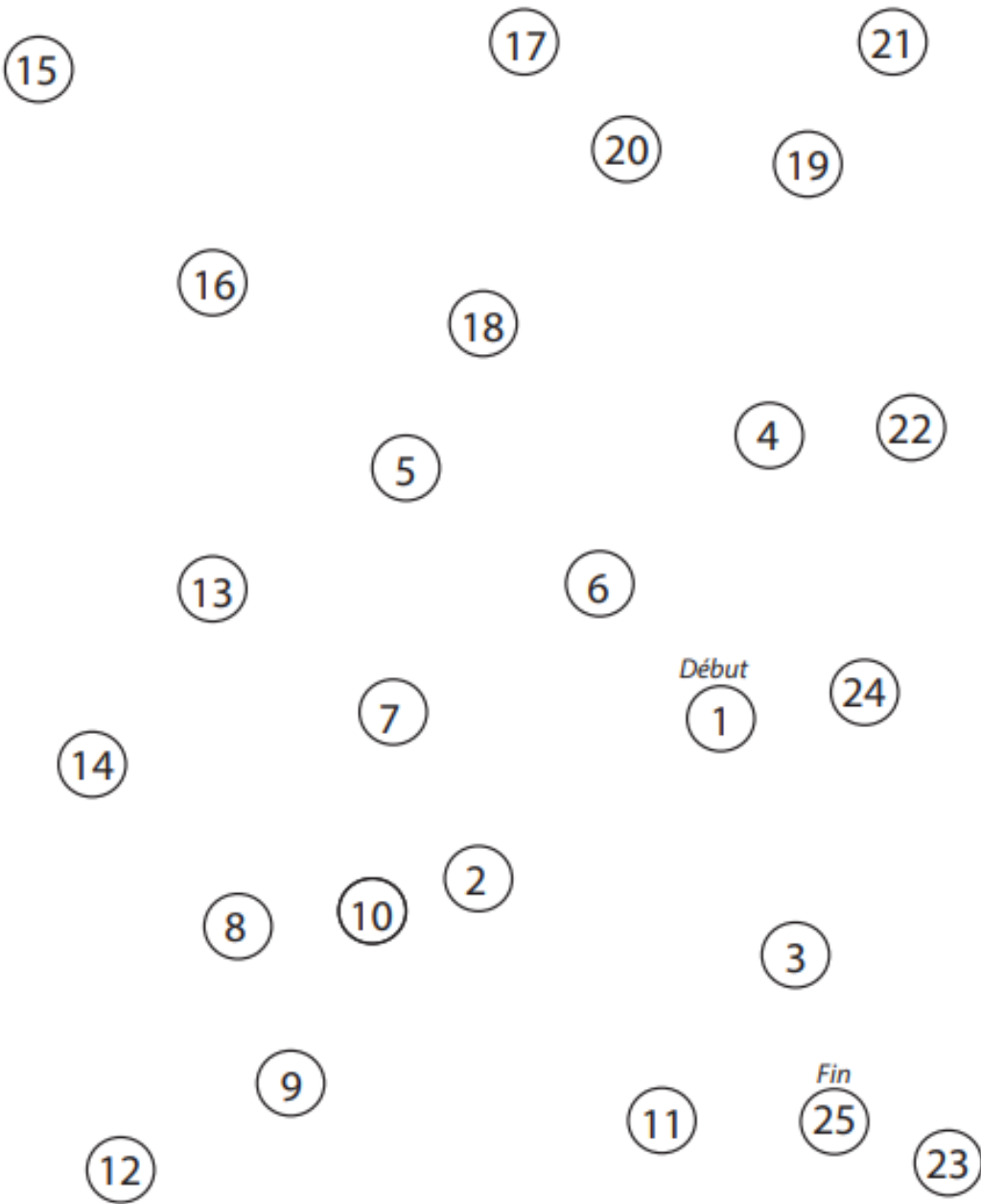
Une fois que l'examineur est raisonnablement confiant que tous les efforts possibles ont été fait pour aider le participant à comprendre, passez à la partie B. Dites: « **Sur la page se trouvent des chiffres et des lettres. Reliez-les de la même manière que dans l'exemple. Commencez ici (pointez sur 1) et tracez une ligne de 1 à A (en pointant vers chaque chiffre et lettre tout en donnant les instructions), de A à 2, de 2 à B, de B à 3, de 3 à C, et ainsi de suite, dans cet ordre jusqu'à vous atteignant la fin (pointez sur le cercle marqué fin). Rappelez-vous que vous avez d'abord une lettre puis un chiffre, puis une lettre puis un chiffre, et ainsi de suite. Ne sautez pas d'étape, passez d'un cercle à l'autre dans le bon ordre. Tracez vos lignes aussi vite que vous le pouvez. Commencez ici (pointez). Prêts, Partez!** ». La partie B peut être clôturée après 300 secondes.

Quand une erreur est commise, l'examineur dit: « *Non* », attire leur attention sur le cercle précédent en le pointant, et leur demande où ils doivent aller à partir de là, comme expliqué dans la partie A.

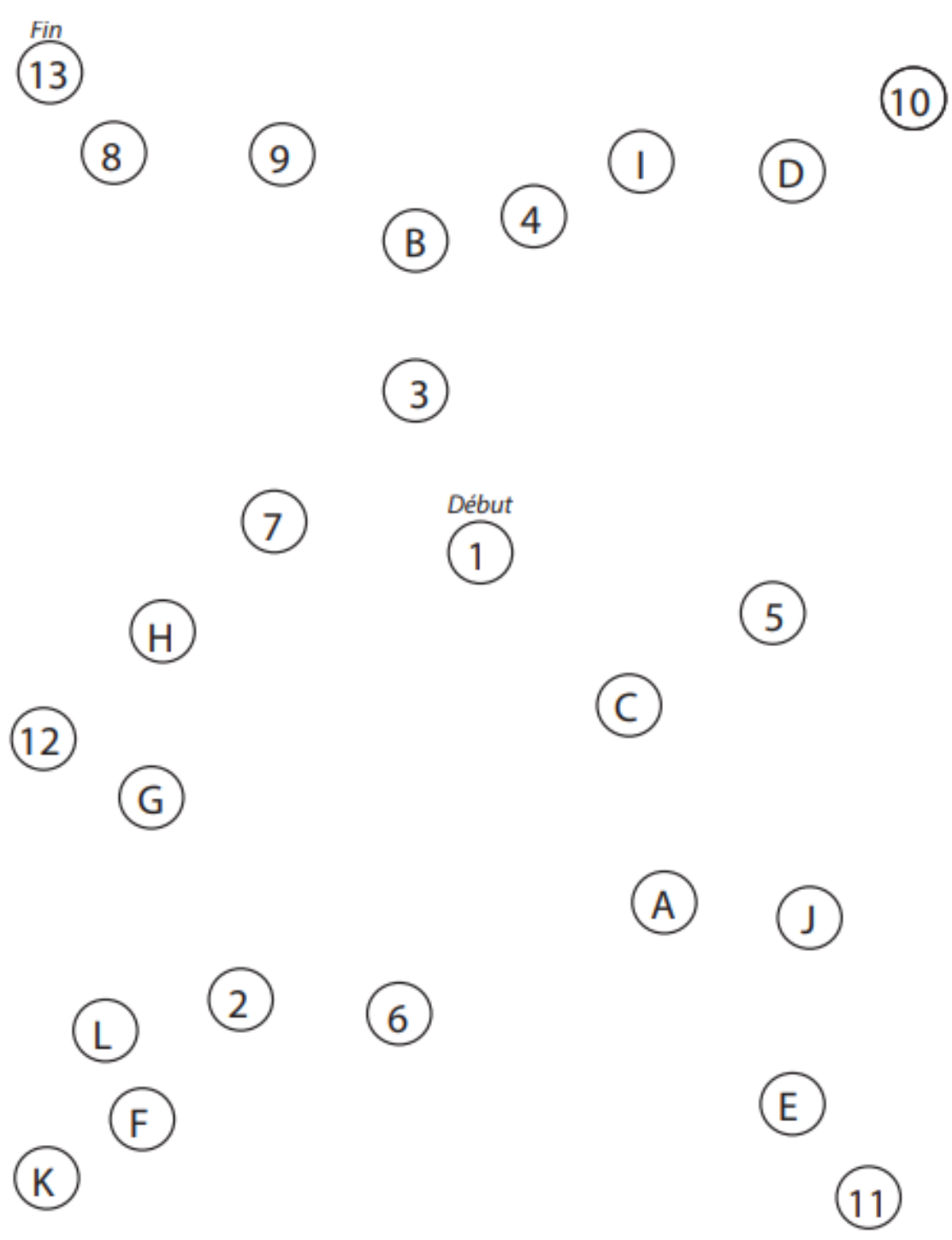
Si le patient ne répond pas correctement, l'examineur lui demande: « *où devez-vous aller maintenant, à un chiffre ou à une lettre ?* ». Si le participant répond correctement, l'examineur lui demande: « *Quel chiffre (ou lettre) ?* ». Si le participant répond encore correctement à cette question, le test se poursuit. Si par contre le participant ne répond pas correctement, l'examineur lui dit : « *Non* », puis pose de nouveau la question. Une fois que le participant a répondu correctement à la première question, l'examineur continue en demandant : « *Quel chiffre (ou lettre) ?* ». Le participant doit comprendre à quel cercle il doit aller avant de continuer.

L'examineur n'arrête pas le chronomètre lorsqu'une erreur est commise. Par conséquent, les erreurs doivent être traitées rapidement afin d'éviter d'ajouter du temps supplémentaire à la performance du participant.

Note: le temps de réalisation du test en secondes doit être enregistré séparément pour les parties A et B. Le score maximum pour la partie A est de 100", 101" indiquant que le test n'a pas été achevé. Le score maximum pour la partie B est de 300", 301" indiquant que le test n'a pas été achevé.



TMT-B



APPENDIX IV – DMS 48

Source : https://host.credim.u-bordeaux.fr/dnn-memento/Portals/0/Chercheurs/DOC/MEMENTO_Part4b_Instructions_Tests_Neuropsychologiques_Echelles.pdf

Consignes de passation

II. DMS 48 : Epreuve de reconnaissance visuelle

1. Objectifs

Le DMS 48 est une épreuve permettant d'évaluer la mémoire de reconnaissance visuelle.

Il s'agit d'une épreuve constituée d'une série de 48 images (cibles) que le participant mémorise de manière incidente puis de deux sets de 48 paires d'images, chaque paire étant constituée de la cible et d'une autre image jamais vue par le participant (distracteur). Aucun distracteur n'est répété au travers des sets. Les cibles et les distracteurs sont présentés côte à côte, leur répartition à droite et à gauche étant équivalente pour chaque set, la moitié des cibles changeant de côté entre chaque set. Les cibles du Set 1 sont présentées dans l'ordre strictement inverse de leur ordre lors de la phase d'acquisition afin de vérifier d'éventuels effets d'oubli à mesure.

Les 48 cibles sont réparties en trois groupes de 16 images chacune :

- 1) un groupe « unique » : chaque cible est présentée avec un distracteur sans rapport sémantique ni lexical.
- 2) un groupe « apparié » : chaque cible est présentée avec un distracteur similaire en terme de forme, de couleur et de nom.
- 3) un groupe « abstrait » : les cibles et les distracteurs sont des stimuli abstraits difficilement verbalisables.

2. Temps nécessaire pour réaliser le test

Le temps de passation global est de 1 heure. Le test comporte un rappel différé après environ 1 heure.

3. Phase 1 : Acquisition

Le participant ne doit pas savoir qu'il s'agit d'une épreuve de mémoire.

La consigne est la suivante : « Je vais vous montrer des images, vous me direz s'il y a plus ou moins de trois couleurs pour chacune d'entre elles ».

Vous devez chronométrer la durée de la phase d'acquisition.

Vous montrez la première cible et attendez la réponse, puis la seconde cible est présentée et ainsi de suite. Il n'y a pas de temps limite de réponse, laquelle est donc fonction de la rapidité cognitive du participant. Ce test a en effet été élaboré à l'origine pour tester une capacité plutôt qu'une performance. Vous devez veiller à ce que le participant n'aille pas trop vite afin de permettre le traitement perceptif de l'image. De même si le participant est trop lent, vous devez l'encourager à aller plus vite de manière à pouvoir conserver un temps d'encodage à peu près homogène entre tous les participants. Certains participants posent des questions en demandant si le blanc ou la bordure des objets comptent comme une couleur; vous devez répondre affirmativement à ces questions ou donner une réponse qui inquiète le moins le participant.

Les réponses du participant ne sont pas enregistrées mais permettent de vérifier que le participant effectue bien le traitement perceptif de chaque image.

Noter sur le cahier de passation la durée de la phase d'encodage.

4. Tâche distractive : test de fluence verbale littérale

Consigne : « Vous allez me dire le plus de mots français possible, soit des noms, soit des verbes soit des adjectifs, etc... commençant par la lettre que je vais vous donner et ceci en 2 minutes. Ne dites pas de mots de la même famille, de noms propres et ne répétez pas...Par exemple, avec la lettre L vous pouvez me dire : Lune, Laver, Laborieuse. Avez-vous bien compris ? ».

Lorsque l'examineur est sûr que le participant a bien compris, il lui dit : « Dites-moi le plus de mots français possible commençant par la lettre P ». Déclencher ensuite le chronomètre. Le temps octroyé est de 120 secondes. En cas de rupture de règle (par exemple, le participant donne des mots commençant par une autre lettre), rappeler la consigne : « Attention, vous ne pouvez dire que des mots commençant par la lettre P ».

5. Cotation

Compter le nombre total de mots produits par le participant et le reporter dans le cahier de passation dans la case prévue à cet effet.

Noter également le nombre de répétitions, ainsi que le nombre d'intrusions (mot commençant par une autre lettre). Le score final correspond au nombre de mots total moins les intrusions et les répétitions.

Attention si plusieurs mots commencent par le même préfixe dans ce cas on comptera un mot à chaque fois, exemple : « parachute », « paratonnerre », « parasol », « parapluie » chacun de ces mots est comptabilisé ; de même pour des mots composés comme par exemple « porte-clés », « porte-manteau », « porte-carte », « porte-monnaie » on comptabilisera chacun des mots.

En revanche, si plusieurs mots ont la même racine, on ne comptera qu'un seul mot, exemple : « porte », « portail », « portillon », seul le mot porte est comptabilisé.

6. Phase 2 : Reconnaissance

Rappel immédiat :

Elle se déroule environ 3 minutes après la phase d'acquisition.

Utiliser le Set 1 du cahier d'images. Le participant voit chaque paire d'images une par une et doit reconnaître la cible présentée durant la phase d'acquisition.

La consigne est la suivante : « *Je vais à présent vous montrer des paires d'images, il y en a une que vous avez déjà vue et une que vous n'avez jamais vue. Je vais vous demander de me montrer celle que vous avez déjà vue* ».

Cette partie est également chronométrée. Vous devez montrer la première paire d'images, noter la réponse du participant sur la feuille de cotation et passer à la seconde paire et ainsi de suite.

Il ne faut pas corriger le participant s'il fait une erreur. Le rappel de la consigne ou toute autre forme d'incitation peut être utilisé ; « *Regardez bien les deux images avant de répondre* ».

Vous ne devez pas informer le participant qu'une deuxième phase de reconnaissance doit avoir lieu. Il est nécessaire que vous obteniez une réponse, même si le participant ne sait pas répondre (réponse en choix forcé) à l'aide d'incitations comme : « *A votre avis ?* », « *A tout hasard, que choisiriez-vous ?* », « *Plutôt A ou plutôt B* » etc...

7. Cotation

Compter le nombre de bonnes réponses et le reporter à la fin du tableau de résultats.

XIV. DMS 48 : Reconnaissance différée à 1 heure

1. Matériel spécifique

Le set d'images 2.

2. Information au participant :

La consigne est la suivante : « *Tout à l'heure je vous ai montré des images. Je vais maintenant vous montrer à nouveau des paires d'images. Il y en a une que vous avez déjà vue et l'autre que vous n'avez jamais vu. Je vais vous demander de me montrer celle que vous avez déjà vue* ».

Cette partie est également chronométrée. Vous devez montrer la première paire d'images, noter la réponse du participant sur la feuille de cotation et passer à la seconde paire et ainsi de suite.

Il ne faut pas corriger le participant s'il fait une erreur. Le rappel de la consigne ou toute autre forme d'incitation peut être utilisé ; « *Regardez bien les deux images avant de répondre* ».

Il est nécessaire que vous obteniez une réponse, même si le participant ne sait pas répondre (réponse en choix forcé) à l'aide d'incitations comme : « *A votre avis ?* », « *A tout hasard, que choisiriez-vous ?* », « *Plutôt A ou plutôt B* » etc...

3. Score :

Compter de nombre de bonnes réponses et le reporter à la fin du tableau de résultat.

APPENDIX V – Digit Span Standard score / Empan numérique

Source : https://host.credim.u-bordeaux.fr/dnn-memento/Portals/0/Chercheurs/DOC/MEMENTO_Part4b_Instructions_Tests_Neuropsychologiques_Echelles.pdf

VII. Empan numérique : mémoire des chiffres, ordre direct

Dire : « *Je vais vous lire quelques chiffres. Ecoutez attentivement et, quand j'aurai fini, répétez-les exactement comme je les ai donnés.* ».

Lire chaque séquence de chiffres sur la feuille du cahier de passation. Lire les chiffres au rythme d'un par seconde, en baissant le ton de la voix à chaque dernier de chaque série.

Continuer d'administrer les items de Chiffres en Ordre direct, en suivant les séquences sur la feuille du cahier de passation. Reporter les réponses du participant. Quand le participant échoue aux deux essais d'un même item (règle d'arrêt) ou quand tous les items de Chiffres en Ordre direct ont été administrés, procéder à l'administration Mémoire des Chiffres en Ordre inverse.

Règle d'arrêt : Echec (note = 0) aux 2 essais d'un même item.

VIII. Empan numérique : mémoire des chiffres, ordre inverse

Dire : « *Maintenant je vais vous lire des chiffres, mais cette fois, quand j'aurai fini, vous les répétez à l'envers. Par exemple, si je dis 7-1-9, que devez-vous dire ?* ».

Si le participant répond correctement (9-1-7) dire : « *C'est bien* » et passer à l'Essai 1 de l'Item 1.

Si le participant ne répond pas correctement à l'exemple, lui donner la réponse en disant : « *Non, j'ai dit 7-1-9, aussi pour les répéter à l'envers vous auriez dû dire 9-1-7. Essayons avec d'autres chiffres. Rappelez-vous que vous devez les dire à l'envers : 3-4-8* ».

Ne plus aider le participant pour ce deuxième exemple. Qu'il réussisse ou non le deuxième exemple (8-4-3), passer à l'Essai 1 de l'Item 1. Administrer les items de Mémoire des Chiffres en Ordre inverse en suivant les séquences sur le cahier de passation. Reporter les réponses du participant.

Règle d'arrêt : Echec (note = 0) aux 2 essais d'un même item.

Une fois l'ordre inverse terminé, additionner le score total ordre direct + ordre inverse et reporter la somme dans le cahier de passation.

Déterminer ensuite la note standard du participant en fonction de cette somme et de l'âge du participant en se référant au paragraphe V de l'annexe, puis reporter la note standard dans le cahier de passation.

APPENDIX VI – Clinical Dementia Rating score

Source : https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/cognitive_care_kit/cdr-chart.pdf

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR):					
	0	0.5	1	2	3
	Impairment				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; defect interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain
Orientation	Fully oriented	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships	Moderate difficulty with time relationships; oriented for place at examination; may have geographic disorientation elsewhere	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place	Oriented to person only
Judgment & Problem Solving	Solves everyday problems & handles business & financial affairs well; judgment good in relation to past performance	Slight impairment in solving problems, similarities, and differences	Moderate difficulty in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually maintained	Severely impaired in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually impaired	Unable to make judgments or solve problems
Community Affairs	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups	Slight impairment in these activities	Unable to function independently at these activities although may still be engaged in some; appears normal to casual inspection	No pretense of independent function outside home Appears well enough to be taken to functions outside a family home	Appears too ill to be taken to functions outside a family home
Home and Hobbies	Life at home, hobbies, and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home; more difficult chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple chores preserved; very restricted interests, poorly maintained	No significant function in home
Personal Care	Fully capable of self-care		Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects	Requires much help with personal care; frequent incontinence

Mois de naissance et cognition chez le sujet âgé sans trouble neurocognitif majeur : cohorte MEMENTO

RÉSUMÉ

Introduction : La vitamine D intervient dans le métabolisme cérébral et cette association pourrait commencer dès les toutes premières étapes de la vie, durant l'embryogénèse, quand la vitamine D fœtale repose uniquement sur la réserve maternelle. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence une association entre le mois de naissance (MoB) et les performances cognitives chez le sujet âgé.

Méthodes : Les données à l'inclusion d'une cohorte française multicentrique de 2 323 patients > 60 ans sans troubles neurocognitif majeur, recrutés entre 2011 et 2014 ont été incluses. Le critère de jugement principal était le score MMSE. Le MoB a été utilisé comme fonction périodique dans les modèles de régression linéaire et ajusté sur l'âge, le genre, la latitude de naissance, le niveau d'éducation, le statut marital, l'IMC, l'hypertension, l'anxiété ou la dépression, le score IADL, la performance physique et l'utilisation de supplémentation en vitamine D.

Résultats : 1 661 patients de $70,9 \pm 8,6$ ans d'âge moyen, avec un score MMS moyen de $28,0 \pm 1,8$ ont été inclus. Dans le modèle de régression linéaire, la fonction cosinus du MoB est associée au score MMSE normalisé ($p = 0,006$). La modélisation prédit une valeur maximale de MMSE en Juin ($28,19 \pm 0,68$) et minimale en Décembre ($27,74 \pm 0,7$). La fonction sinusoïdale du MoB est associée au TMTA ($\beta=1,35$, $p=0,032$), DMS48 différé ($\beta=-0,29$, $p=0,33$) et à l'empan numérique ($\beta=-0,24$, $p=0,020$).

Conclusion : Les mois de naissance d'été sont associés à des meilleures performances cognitives chez les sujets âgés français sans troubles neurocognitifs majeurs.

Mots-clés : mois de naissance, cognition, sujet âgé, vitamine D

Month of Birth and cognition in older adults without dementia : the MEMENTO cohort

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D is involved in brain metabolism and this relationship could begin in the very 1st stages of life, during embryogenesis, when offspring vitamin D only relies on maternal reserve. The objective of this study was to highlight an association between the Month of Birth (MoB) and cognitive performances in older adults.

Methods: Data at baseline from a French multicentric cohort of 2 323 non demented patients aged ≥ 60 y.o. recruited from 2011 to 2014 were included in this study. The Mini Mental State Examination (MMSE) was used as principal outcome. A periodic function of the MoB was used in regression models and adjusted for age, gender, latitude of the birthplace, education level, single status, BMI, hypertension, anxiety or depression, IADL score, physical performance and use of vitamin D supplements.

Results: A total of 1 661 patients with a mean age of 70.9 ± 8.6 y.o. and mean MMSE score of 28.0 ± 1.8 were included. In multiple linear regression model, the cosine function of MoB was associated with normalized MMSE score ($p=0.006$). Modelisation predicted a highest value of MMSE in June (28.19 ± 0.68) and lowest in December (27.74 ± 0.7). Sine function of MoB was associated with TMTA time ($\beta=1.35$, $p=0.032$), delayed DMS28 score ($\beta=-0.29$, $p=0.33$) and Digit span standard score ($\beta=-0.24$, $p=0.020$).

Conclusion: Summer MoB were associated with better cognitive performances in French older adults without dementia regardless of potential cofounders.

Keywords : month of birth, cognitive function, older adults, vitamin D