



HAL
open science

Fonctionnement cognitif et démence du sujet très âgé

Caroline Giulioli

► **To cite this version:**

Caroline Giulioli. Fonctionnement cognitif et démence du sujet très âgé. Psychologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0663 . tel-01629277

HAL Id: tel-01629277

<https://theses.hal.science/tel-01629277>

Submitted on 6 Nov 2017

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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE
SOCIÉTÉS, POLITIQUE ET SANTÉ PUBLIQUE
SPÉCIALITÉ
PSYCHOLOGIE

Par Caroline GIULIOLI

Fonctionnement cognitif et démence du sujet très âgé

Sous la direction de : Professeur Hélène AMIEVA

Soutenue le 14 septembre 2017

Membres du jury :

M. ALLAIN, Philippe. PR, Université d'Angers
Mme. ANDRIEU, Sandrine. PU-PH, Inserm UMR 1027, Toulouse
Mme. BOURDEL-MARCHASSON, Isabelle. PU-PH, CHU Bordeaux
M. DARTIGUES, Jean-François. PU-PH, INSERM U1219, Bordeaux
Mme. AMIEVA, Hélène. PR, INSERM U1219, Bordeaux

Rapporteur
Rapporteur
Présidente
Invité
Directrice

*« L'art de finir n'est ni moins rare, ni moins essentiel que l'art de commencer »
Antonin Rondelet (1823-1893)*

Fonctionnement cognitif et démence du sujet très âgé

Résumé : Alors que les personnes âgées de 80 ans et plus (*oldest old* dans la littérature anglophone) constituent un segment de la population de plus en plus important dans le monde et que l'âge est le principal facteur de risque de démence, peu d'études se sont intéressées à la cognition et à la démence dans cette population. Le premier objectif de cette thèse a été de synthétiser les données épidémiologiques et neuropsychologiques relatives aux *oldest old* dans le cadre du vieillissement normal et de la démence. Le manque de connaissances, d'outils et de normes adaptées pour les *oldest old* font de l'évaluation neuropsychologique un véritable challenge. Ainsi, dans un deuxième travail, nous avons développé des normes pour sept tests neuropsychologiques communément utilisés en clinique, administrés auprès d'une population de sujets très âgés. Néanmoins, les outils habituellement utilisés présentent des contraintes pour les très âgés qui peuvent remettre en cause leur fiabilité. Le Test des Neuf Images du 93 (TNI-93) - test évaluant la mémoire épisodique initialement développé pour les sujets de bas niveau d'étude - comporte de nombreux avantages eu égard aux spécificités cliniques des *oldest old*. Dans un troisième travail, nous avons cherché à étudier l'utilité du TNI-93 chez les *oldest old* en établissant des normes puis en étudiant ses propriétés de détection de la démence dans cette population. L'ensemble de ces travaux pourrait contribuer à améliorer la prise de décision diagnostique dans cette population, même s'il convient de souligner l'importance de promouvoir la recherche dans ce domaine pour comprendre les enjeux cliniques et neuropsychologiques du très grand âge.

Mots clés : très âgés, évaluation neuropsychologique, épidémiologie, cognition, données normatives

Cognitive functioning and dementia of the oldest old

Abstract: While persons aged 80 years and over, the so-called “oldest old”, constitute the fastest growing segment of the population worldwide and age is the major risk factor for developing dementia, only few studies have addressed cognition and dementia in this population. The first objective of this thesis was to review the epidemiological and neuropsychological data relating to oldest old in the context of normal aging and dementia. The lack of knowledge, tools and normative data for oldest old make neuropsychological assessment a real challenge for clinicians. For this reason, the second step consisted in computing normative data for seven neuropsychological tests commonly used in clinical practice collected in an oldest old population. Likewise, the tools generally used in older adults testing involve constraints that question the reliability of the measurement. The “Test des Neuf Images of the 93” (TNI-93), (meaning Nine Images test of the district of Seine-Saint-Denis in the suburb of Paris) - test evaluating episodic memory initially developed for low-educational level subjects - could deal with the testing difficulties due to clinical specificities of oldest old. Thus, in a third work, we assessed the relevance of TNI-93 in oldest old by providing normative data, and also by studying its dementia detection properties in this specific population. Taken together, these works may contribute to improve decision-making diagnosis in oldest old population even though it is necessary to underline the importance of promoting research in this domain to deal with the clinical and neuropsychological challenges of the very old age.

Keywords: oldest old, neuropsychological assessment, epidemiology, cognition, normative data

Unité de Recherche

INSERM U1219

Bordeaux Population Health Research Center

Equipe « Psychoépidémiologie du vieillissement et des maladies
chroniques (SEPIA)»

Université de Bordeaux

146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex, France

REMERCIEMENTS

Je veux adresser ces remerciements à Hélène Amieva pour son accueil au sein de l'équipe et du laboratoire INSERM Bordeaux Population Health Research Center, pour son investissement dans la direction de mon travail de thèse, son intérêt, son soutien, sa grande disponibilité et ses conseils tout au long de ce travail de thèse.

Je remercie la présidente du jury Isabelle Bourdel-Marchasson d'avoir accepté de présider le jury de thèse. Je tiens à remercier vivement les rapporteurs Sandrine Andrieu et Philippe Allain d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Je remercie également Jean-François Dartigues d'être présent dans mon jury de thèse.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des professionnels avec qui j'ai pu travailler, échanger et nouer des liens : Céline Meillon, Sarah Schroyen, Roxane Villeneuve, Luc Letenneur, Amandine Pelletier, Nadine Raoux, Mélanie Le Goff, Anaïs Rouanet, Boris Hejblum, Didier Maillet, Camille Baglioni, Patricia Arèse Tristan, Laetitia Rullier, Arlette Edjolo, Magali Colaço Gonzalez Harmand, Karine Pérès-Bouchet, Fanny Matharan, Gwenaëlle Catheline, Maturin Tabue-Teguo, Valérie Bergua, Sybille Ranjeva-Sorlin, Mathilde Carlsberg, Stéphane Faury, Déborah Loyal, Nicolas Calcagni, Bachirou Taddé, Agnieszka Kroll, Corinne Lacour, Annick Narbonne, Marie-Hélène Sage, Catherine Dartigues, Isabelle Perrot, Ludivine Christophe, Florie Kuta...et ceux que j'aurais pu oublier.

Je remercie également tous les participants des études PAQUID, AMI et 3 Cités et ceux qui ont contribué à ces études sans qui ce travail de thèse n'aurait été possible.

Je remercie particulièrement Camille Ouvrard pour son soutien, sa présence et son amitié à chaque étape de la thèse.

Je remercie mon fiancé, ma famille et mes amis pour leur soutien inconditionnel.

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications scientifiques liées à la thèse

Giulioli, C. & Amieva, H. (2016). Epidemiology of Cognitive Aging in the Oldest Old. *Revista De Investigación Clínica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición*, 68(1), 33-39.

Giulioli, C., & Amieva, H. (2016). Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou oldest old : problématiques et enjeux. *Revue de neuropsychologie*, Volume 8(3), 158 160.

Giulioli, C. & Amieva, H. (2016). L'évaluation neuropsychologique chez les sujets très âgés. Dans Amieva, H., Belin, C. & Maillet, D. (dir.) *L'évaluation neuropsychologique : de la Norme à l'Exception* (1^{ère} éd.). France : de Boeck - Solal.

Giulioli, C., Meillon, C., Harmand, M. G.-C., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2015). Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study. *Arch Clin Neuropsychol*, 31:58-65.

Giulioli, C., Maillet, D., Matharan, F., Belin, C., Moroni, C., Dartigues, J.F., Pérès, K. & Amieva, H. (2017). A memory test adapted to the oldest old: norms and properties of dementia detection of the TNI-93. **Soumis pour publication.**

Autres publications scientifiques

Amieva, H., Ouvrard, C., **Giulioli, C.**, Meillon, C., Rullier, L., & Dartigues, J.-F. (2015). Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2099-2104.

Amieva, H. & **Giulioli, C.** (2017). Epidemiología del envejecimiento cognitivo de los viejos-viejos (oldest old). Dans *Neurologia - Geriátrica* (segunda edición). Mexico : Corporativo Inter-médica Corinter. **Sous presse.**

Communications orales

Giulioli, C., Markers of cognitive functioning in the oldest old. **Communication orale** au Research Speed Dating de Bordeaux Population Health U1219 à Bordeaux le 30 janvier 2017.

Giulioli, C., Maillet, D., Matharan, F., Belin, C., Moroni, C., Pérès, K. & Amieva, H. (2016). Détection de la démence et données normatives chez les « oldest old » : le test de mémoire du TNI-93 dans les cohortes PAQUID et AMI. **Communication orale** aux Journées d'Etude du Vieillissement cognitif à Bordeaux du 19 au 20 septembre 2016.

Amieva, H. & **Giulioli, C.** (2015). Oldest old. **Communication orale** à la Journée d'Hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française à Paris du 30 novembre au 3 décembre 2015.

Communications affichées

Giulioli, C., Ouvrard, C., Royer, C., Le Goff, M., Stoykova, R. & Amieva, H. (2014). Comparaison de la version mots et images du RL/RI-16 : étapes préliminaires de validation au sein de la cohorte des 3 Cités. Communication affichée aux Journées de Printemps de la SNLF de Fribourg du 22 au 24 mai 2014. **Prix de la meilleure communication affichée.**

Giulioli, C., Meillon, C., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Dartigues J.-F. & Amieva, H. (2015). Normes pour sept tests neuropsychologiques chez les « Oldest-Old » : Données de la cohorte PAQUID. **Communication affichée** aux Journées de Printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française à Angers du 28 au 30 mai 2015.

Giulioli, C., Maillet, D., Matharan, F., Belin, C., Pérès, K. & Amieva, H. (2016). Normative Data for a Neuropsychological Test to the Oldest Old: the TNI-93 from the AMI Study. **Communication affichée** au Joint Meeting de la British Neuropsychological Society et de la Société de Neuropsychologie de Langue Française à Londres du 17 au 18 mars 2016.

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------------|---|
| ADL | Activities of Daily Living |
| AGGIR | Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources |
| AMI | Aging Multidisciplinary Investigation |
| AUC | Area Under the Curve |
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| CDR | Clinical Dementia Rating Scale |
| CEP | Certificat d'Etudes Primaires |
| CES-D | Center for Epidemiological Studies-Depression Scale |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CVLT | California Verbal Learning Test |
| DMLA | Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge |
| DNF | Dégénérescences Neurofibrillaires |
| GMS-AGECAT | Geriatric Mental State – AGECAT |
| HSB | Hypersignaux de la Substance Blanche |
| HTA | Hypertension Artérielle |
| IADL | Instrumental Activities of Daily Living |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| LHD | Lipoprotéines de Haute Densité |
| MIS | Memory Impairment Screening Test |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| MSA | Mutuelle Sociale Agricole |
| NE | Niveau d'Études |
| NINCDS-ADRDA | National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association |
| NINDS-AIREN | National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences |
| PAQUID | Personnes Âgées QUID |
| RL/RI 16 | Test du Rappel Libre Rappel Indiqué 16 items |
| ROC | Receiver's Operating Characteristics |
| Se | Sensibilité |
| Sp | Spécificité |
| TNI-93 | Test des Neuf Images du 93 |
| VPN | Valeur Prédictive Négative |
| VPP | Valeur Prédictive Positive |

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Distribution de la population âgée de 60 ans et plus par groupe d'âge, dans le monde de 1950 à 2050 (United Nations, Département of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015) | 15 |
| Figure 2 : Sex-ratio de la population mondiale et des groupes d'âge à partir de 65 ans (Public Policy & Aging Report, 2013) | 16 |
| Figure 3 : Principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique (Péhourcq & Molimard, 2004)..... | 20 |
| Figure 4 : Pourcentage de la population âgée de 65 à 74 ans et âgée de 75 ans ou plus ayant des limitations dans une ou plusieurs des activités instrumentales de la vie quotidienne, par pays (Organisation Mondiale de la Santé, 2016) | 21 |
| Figure 5 : Estimation de l'incidence annuelle de la démence par tranche d'âge, à partir d'un modèle de Poisson, pour les régions du monde pour lesquelles une synthèse méta-analytique était réalisable (World Health Organization, 2012) | 24 |
| Figure 6 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (Fratiglioni, Paillard-Borg, & Winblad, 2004) (HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien) | 26 |
| Figure 7 : Planche du TNI-93..... | 68 |
| Figure 8 : Extrait de l'échelle écologique des IADL | 96 |
| Figure 9 : Modèle <i>illness-death</i> irréversible permettant de modéliser le statut d'un sujet initialement non dément de décéder avec ou sans démence (Touraine, Helmer, & Joly, 2016) | 98 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| Remerciements | 6 |
| Liste des publications et communications..... | 7 |
| Liste des abréviations | 9 |
| Table des figures | 10 |
| I. Introduction générale | 14 |
| A. Les sujets très âgés | 14 |
| 1. Le vieillissement de la population âgée..... | 14 |
| 2. Proportions et projections des sujets très âgés..... | 14 |
| 3. Où sont les sujets très âgés dans le monde ? | 15 |
| 4. Qui sont les sujets très âgés ? | 16 |
| B. La santé des sujets très âgés | 17 |
| 1. Fonctions anatomo-physiologiques | 17 |
| 2. Fonctions sensorielles..... | 18 |
| 3. Syndromes gériatriques | 18 |
| 4. Multimorbidité..... | 19 |
| 5. Polymédication | 19 |
| 6. Limitations d'activités | 20 |
| C. Cognition des sujets très âgés..... | 21 |
| 1. Fonctionnement cognitif des sujets très âgés | 21 |
| 2. Facteurs de déclin cognitif..... | 22 |
| D. La démence chez les sujets très âgés..... | 23 |
| 1. La démence..... | 23 |
| 2. Épidémiologie de la démence chez les sujets très âgés | 24 |
| 3. Facteurs de risques de la démence dans le très grand âge | 25 |
| 4. Diagnostic de démence et très grand âge..... | 28 |
| II. Problématiques et objectifs | 33 |
| III. Méthode..... | 34 |
| A. Méthodologie générale | 34 |
| B. Présentation des études en population..... | 34 |
| 1. PAQUID | 34 |
| 2. AMI | 35 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 3. | Diagnostic de démence | 36 |
| IV. | Travaux scientifiques | 37 |
| A. | Résumé des travaux de synthèse | 37 |
| Article 1 : | Epidemiology of cognitive aging in the oldest old..... | 39 |
| Article 2 : | Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés : problématiques et enjeux | 47 |
| B. | Résumé article 3 | 51 |
| C. | Résumé article 4 | 67 |
| Article 4 : | A memory test adapted to the oldest old: norms and properties of dementia detection of the TNI-93..... | 70 |
| V. | Discussion | 87 |
| A. | Synthèse | 87 |
| 1. | L'évaluation neuropsychologique pour les sujets très âgés..... | 87 |
| 2. | La démence des sujets très âgés | 88 |
| B. | Des normes adaptées aux sujets très âgés | 91 |
| C. | Le Test des Neuf Images du 93 (TNI-93), un outil neuropsychologique adapté pour les sujets très âgés ? | 92 |
| VI. | Perspectives | 94 |
| A. | Evaluer les limitations d'activités ? Une étude en cours de validation d'une échelle des IADL..... | 94 |
| B. | Quels facteurs de risque et protecteurs de démence ?..... | 97 |
| C. | Les sujets très âgés, d'exceptionnels survivants ?..... | 98 |
| VII. | Conclusion..... | 100 |
| VIII. | Bibliographie | 101 |

I. INTRODUCTION GENERALE

A. LES SUJETS TRES AGES

1. LE VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION AGEE

Avec une espérance de vie croissante, le vieillissement de la population augmente considérablement à travers le monde. Ce vieillissement global représente, avant toute chose, une réussite des avancées médicales, sociales et économiques. En 2006, près de 500 millions de personnes étaient âgées de 65 ans et plus à travers le monde (National Institute on Aging & National Institute of Health, 2007). Selon les estimations, ce nombre devrait augmenter de 140 % en 2030 (National Institute on Aging & National Institute of Health, 2007).

Parmi les personnes âgées, on distingue le groupe d'âge des 80 ans et plus. Ce segment de la population augmente plus rapidement que le nombre global de personnes âgées (United Nations, Departement of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015). Dans les années 1980, aux Etats Unis, les démographes utilisent pour la première fois le terme de *oldest old* ou « personnes très âgées » pour identifier ce groupe d'âge. Avec ce terme, ils qualifient la frange la plus âgée de la population qui représente, déjà à l'époque, un poids économique de plus en plus important sur leur système de santé. Bien que les problématiques de santé publique liées à cette population aient été abordées dès ces années-là, depuis lors, très peu d'études se sont réellement intéressées à cette population si spécifique.

2. PROPORTIONS ET PROJECTIONS DES SUJETS TRES AGES

Actuellement, les personnes très âgées représentent 14 % de la population âgée mondiale (Figure 1) (United Nations, Departement of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015). Pour de nombreuses régions du monde, le groupe de sujets très âgés connaît l'augmentation la plus rapide en comparaison à la population globale (National Institute on Aging & National Institute of Health, 2007). En 2000, les sujets très âgés étaient 71 millions à travers le monde. Depuis, leur nombre a augmenté de 77 % pour atteindre 125 millions en 2015 (United Nations, Departement of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015). Les projections démographiques estiment une augmentation de 61 % dans les quinze prochaines années, ils représenteraient alors près de 202 millions en 2030. En 2050, leur nombre devrait tripler par rapport à 2015 et atteindre ainsi 434 millions dans le monde (United Nations, Departement of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015).

Depuis 1950, le nombre de centenaires a doublé (National Institute on Aging, National Institute of Health, U.S. Department of Health and Human Services, & World Health Organization, 2011). Dans les pays tels que le Japon, l'Italie, la France, la Suède et l'Allemagne, la proportion de sujets très âgés devrait atteindre son apogée en 2050 et représenter plus de 10 % de la population (United Nations, Departement of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015).

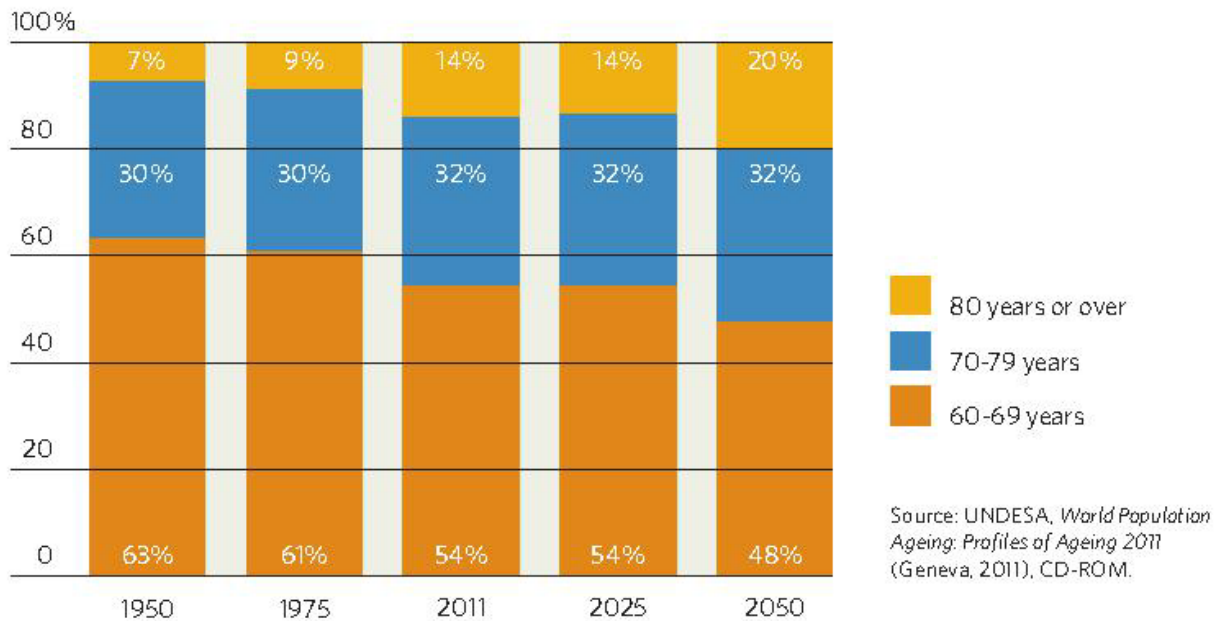


Figure 1 : Distribution de la population âgée de 60 ans et plus par groupe d'âge, dans le monde de 1950 à 2050 (United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015)

3. OU SONT LES SUJETS TRES AGES DANS LE MONDE ?

En 2015, 48 % des *oldest old* se trouvaient en Chine, aux Etats Unis, en Inde, au Japon et en Allemagne. L'Europe possède la population la plus âgée des populations âgées : en 2015, près de 20 % des personnes âgées de 60 ans et plus avaient 80 ans ou plus. Selon les projections, cette proportion devrait dépasser 25 % en 2040 en Europe, en Amérique du Nord (excepté le Mexique) et en Océanie (United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015).

L'allongement de la durée de vie et le vieillissement des personnes nées au cours du « baby-boom » post-Seconde Guerre Mondiale dans les pays les plus développés favorisent particulièrement la croissance de cette population (Blanchet & Le Gallo, 2013). Dans les régions les plus développées, le nombre de sujets très âgés s'est élevé de 62 % au cours des quinze dernières années, passant de 37 millions en 2000 à 59 millions en 2015 et augmenterait de 44 % dans les quinze ans à venir, atteignant 85 millions en 2030 (United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015).

En Europe, l'augmentation des *oldest old* connaîtrait dans les années à venir un ralentissement avec une augmentation de 33 % entre 2015 et 2030 comparé à 63 % entre 2000-2015. Ces tendances sont expliquées par l'excès de mortalité et la réduction de la fécondité ayant eu lieu au cours de la Seconde Guerre Mondiale.

A l'opposé, l'Amérique du Nord (excepté le Mexique) connaîtra une accélération de la croissance des sujets très âgés passant de 36 % entre 2000 et 2015 à 62 % entre 2015 et 2030. La croissance la plus importante des sujets très âgés est attendue en Amérique Latine et aux Caraïbes où la croissance est estimée à 81 % entre 2015 et 2030, suivie par l'Océanie (77 %), l'Asie (73 %) et l'Afrique (64 %). Il y a 80 ans, ces régions ont connu un taux très élevé de fécondité ainsi qu'une amélioration de l'espérance de vie, expliquant ainsi ces estimations

(United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015). En 2050, deux tiers des sujets très âgés vivront dans les régions en voie de développement¹.

4. QUI SONT LES SUJETS TRES AGES ?

Les sujets très âgés sont majoritairement des femmes. Dans le monde, en 2015, les femmes représentaient 61 % des *oldest old*. En 2050, cette proportion déclinerait à 58 %, reflétant ainsi une amélioration de l'espérance de vie à 80 ans plus importante chez les hommes que chez les femmes. En 2013, l'étude SHARE estime la moyenne d'âge des sujets âgés de 85 ans et plus en Europe à 88,5 ans dont 72 % seraient des femmes. Parmi eux, 45 % des hommes seraient mariés pour 7,7 % de femmes (Public Policy & Aging Report, 2013). La proportion d'hommes pour le nombre de femmes peut être estimée selon le *sex-ratio* (Public Policy & Aging Report, 2013). Plus l'âge du groupe est élevé, plus le *sex-ratio* diminue (Figure 2), illustrant l'espérance de vie plus élevée des femmes comparée à celle des hommes. En France, en 2015, l'espérance de vie des femmes était de 85 ans et celle des hommes était de 78,9 ans (INSEE, 2016).

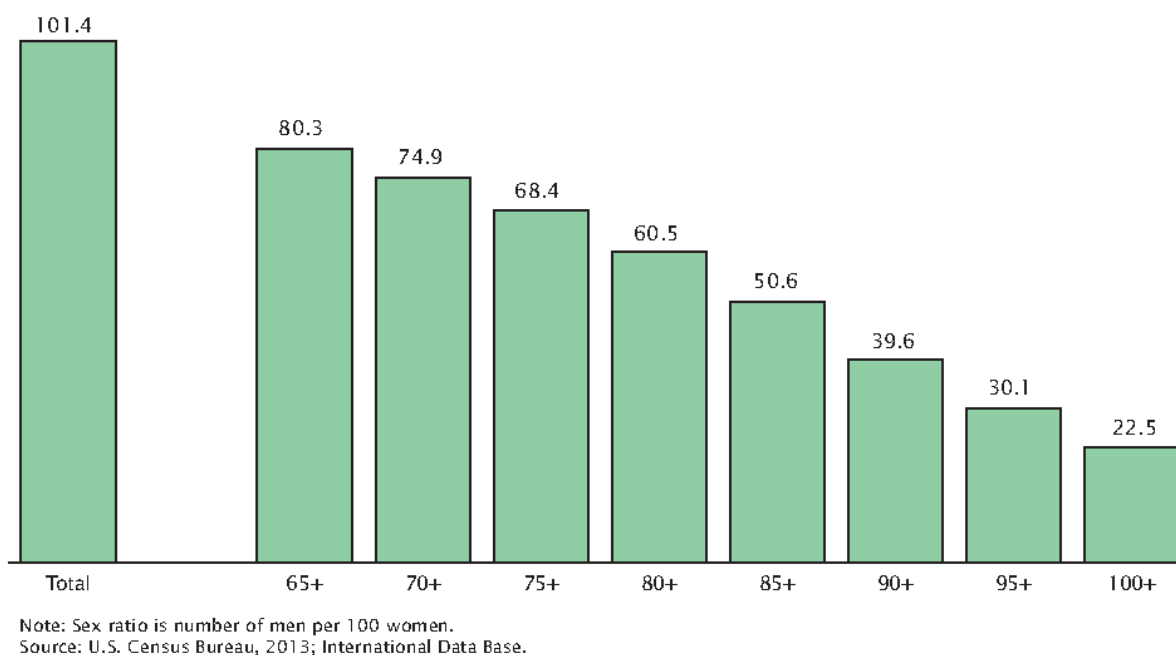


Figure 2 : Sex-ratio de la population mondiale et des groupes d'âge à partir de 65 ans (Public Policy & Aging Report, 2013)

Les sujets très âgés vivent majoritairement en zone urbaine. Ils étaient 56 % à vivre en zone urbaine en 2000 et 63 % en 2015 dans le monde. Plus spécifiquement, en Europe, la part de personnes âgées résidant en zone urbaine était de 68 % en 2000 et a augmenté à 72 % en 2015 (Public Policy & Aging Report, 2013).

Nées environ entre 1917 et 1937 pour les plus jeunes, les personnes très âgées en Europe et aux Etats Unis ont connu la crise économique la plus grave du XX^{ème} siècle. Cette

¹ Les régions en voie de développement incluent toutes les régions de l'Afrique, de l'Asie (excepté le Japon), l'Amérique Latine, les Caraïbes et l'Océanie (exceptés l'Australie et la Nouvelle Zélande).

crise a été provoquée par le krach boursier de Wall Street à l'autonome 1929, et s'est propagée à travers le monde provoquant des années de récession, une croissance massive du chômage et de la pauvreté impliquant ainsi des transformations sociales et politiques. À cette époque, l'accès à l'éducation n'est que très partiel. Près de 70 % des hommes et 85 % des femmes âgés de 85 ans et plus n'ont pas atteint l'enseignement secondaire² (Public Policy & Aging Report, 2013). En France, une proportion importante de personnes de bas niveau d'étude est également notable chez les sujets très âgés (Jonas, 2012).

B. LA SANTE DES SUJETS TRES AGES

Deux représentations des personnes très âgées viennent se confronter : l'exceptionnel nonagénaire indépendant, vivant à son domicile, sans perte de mémoire, ayant une vie riche de rassemblements familiaux et investi dans diverses associations s'oppose à la vision de celui vivant en institution, sans contacts sociaux, se déplaçant en fauteuil roulant, et présentant une altération cognitive. Pourtant, la diversité des réalités des personnes très âgées est bien plus hétérogène que celle transmise par cette représentation dichotomique. Le très grand âge constitue une période tout à fait singulière puisqu'elle n'est atteinte que par d'exceptionnels survivants qui ont traversé la vie jusqu'à ces âges très avancés. Toutefois, cette période est aussi l'ultime phase de la vie, une période sensible où l'accumulation d'un certain nombre de vulnérabilités mène inévitablement vers le décès. Ainsi, saisir les vulnérabilités liées aux altérations des fonctions intrinsèques à la très grande vieillesse est indispensable pour comprendre l'intégralité des défis imposés à la santé globale des *oldest old*.

I. FONCTIONS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

L'altération physiologique intrinsèque au vieillissement des sujets très âgés les conduit à présenter un nombre croissant d'altérations anatomo-physiologiques pouvant être imbriquées - telles qu'une perte de force musculaire, une fonte de la masse musculaire, une perte de la densité osseuse, une altération des cartilages articulaires, une réduction de la vitesse de marche, des troubles dermatologiques plus fréquents et des manifestations d'immunosénescence (Organisation Mondiale de la Santé, 2016). Au niveau cérébral, un exemple d'altération anatomo-physiologique accompagnant le vieillissement est la diminution de la densité vasculaire, avec une diminution du nombre de capillaires et d'artérioles, de la plasticité vasculaire et de la réactivité vasculaire (changements dynamiques du diamètre des vaisseaux) (Sonntag, Eckman, Ingraham, & Riddle, 2007).

En outre, une augmentation de la fatigabilité avec l'âge mène les personnes très âgées à s'épuiser plus rapidement que les personnes plus jeunes et ce particulièrement dans les activités de la vie quotidienne (Mänty, Ekmann, Thinggaard, Christensen, & Avlund, 2012).

La diminution des ressources physiologiques peut conduire au syndrome de fragilité, un syndrome gériatrique permettant d'identifier des sujets à haut risque de dépendance, de chute, d'hospitalisation, d'institutionnalisation et de décès. Décrit par Linda Fried en 2001, il est caractérisé par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : 1) perte de poids

² L'enseignement secondaire correspond au niveau lycée en France.

involontaire ou fonte de la masse musculaire, 2) faiblesse musculaire, 3) faible endurance ou sensation d'épuisement, 4) activité physique réduite, 5) lenteur de la vitesse de marche. Avec l'âge, la prévalence de ce syndrome augmente et touche 26 % des 85-89 ans (Fried et al., 2001).

2. *FONCTIONS SENSORIELLES*

L'âge est associé à l'altération des capacités neurosensorielles. Avec l'âge, il est possible d'observer le déclin de la vision se traduisant principalement par la presbytie, la cataracte, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (Organisation Mondiale de la Santé, 2016) et le glaucome (Tham et al., 2014). Les troubles visuels s'élèveraient à près de 24 % chez les personnes âgées de 80 ans et plus (The Eye Diseases Prevalence Research Group, 2004). La diminution des capacités auditives liée au vieillissement, ou presbyacousie, est encore plus fréquente. Ainsi, après 85 ans, la prévalence des troubles auditifs s'élève dramatiquement à 80 % (Lin, Thorpe, Gordon-Salant, & Ferrucci, 2011).

3. *SYNDROMES GERIATRIQUES*

L'avancée en âge s'accompagne de l'apparition de problématiques de santé complexes comme les syndromes gériatriques. Ils représentent une approche singulière et transdisciplinaire de problématiques de santé liées au vieillissement. Ils sont multifactoriels et partagent des facteurs de risque communs intégrant l'âge, les troubles cognitifs et fonctionnels et la réduction de la mobilité. Bien qu'il n'existe pas de liste exhaustive des syndromes gériatriques, certains troubles peuvent être considérés comme tels, ils comprennent : les escarres, l'incontinence, les chutes, le déclin fonctionnel et l'état confusionnel (Fernández-Garrido, Ruiz-Ros, Buigues, Navarro-Martinez, & Cauli, 2014 ; Inouye, Studenski, Tinetti, & Kuchel, 2007). Chaque syndrome gériatrique est provoqué par des mécanismes physiopathologiques imbriqués impliquant différents organes. A titre d'exemple, un état confusionnel peut être sous-tendu par l'altération transitoire de la cognition, un désordre organique potentiellement causé par une iatrogénie médicamenteuse ou encore les effets d'un anesthésiant sur l'organisme.

4. *MULTIMORBIDITE*

La multimorbidité est souvent définie comme la cooccurrence d'au moins deux pathologies. Il n'existe cependant pas de définition clairement établie précisant le type de pathologies prises en compte ou la chronicité des pathologies. La multimorbidité touche particulièrement les sujets âgés de 85 ans et plus parmi lesquels près de 59 % souffrent d'au moins deux pathologies (Marengoni, Winblad, Karp, & Fratiglioni, 2008). Les pathologies principalement identifiées dans cette population sont les pathologies cardiovasculaires, les troubles musculo-squelettiques, les cancers, la démence ou encore la dépression. En Europe, les personnes âgées de 85 ans et plus souffrent principalement d'hypertension artérielle (HTA) (31,2 % pour les hommes, 39,6 % pour les femmes), de pathologies cardiaques (respectivement 26,2 % et 25,1 %) mais également d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de diabète, de pathologies pulmonaires et de cancers (Public Policy & Aging Report, 2013). Parmi les pathologies cardiovasculaires, on observe avec l'âge une augmentation des pathologies cérébrovasculaires notamment des AVC et des pathologies des petits vaisseaux cérébraux (Gupta et al., 2012).

5. *POLYMEDICATION*

Dans ce contexte, l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée, parfois de façon excessive, est fréquente dans cette population. Le taux de polymédication, comprenant trois médicaments ou plus, s'élève à 66,2 % au sein de la population de sujets très âgés (Melzer et al., 2015). Pourtant, avec la diminution des fonctions organiques connues, la pharmacocinétique des médicaments peut être modifiée dans les phases d'absorption, de distribution, de métabolisme ou d'élimination et entraîner dans certains cas la nocivité des traitements chez les sujets très âgés (Péhourcq & Molimard, 2004) (Figure 3).

| | |
|--------------|--|
| Absorption | Diminution de la sécrétion acide gastrique Diminution de la vitesse de vidange gastrique Diminution de la motilité gastro-intestinale Diminution du débit sanguin Diminution de la surface d'absorption |
| Distribution | Diminution de la masse corporelle Diminution de l'eau corporelle Diminution de l'albuminémie Diminution de la vascularisation tissulaire Augmentation relative de la masse grasseuse Augmentation de alpha 1 –glycoprotéine acide |
| Métabolisme | Diminution de la masse hépatique Diminution du flux sanguin hépatique Diminution du pouvoir métabolique hépatique |
| Excrétion | Diminution du flux sanguin rénal Diminution de la filtration glomérulaire Diminution de la fonction tubulaire |

Figure 3 : Principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique (Péhourcq & Molimard, 2004)

Par ailleurs, le mésusage de psychotropes (prescription de psychotropes sans diagnostic de trouble mental) n'est pas rare chez les *oldest old*. Dans une étude menée en Suède, plus de 29 % des personnes âgées de 85 ans et plus avaient une prescription de psychotropes sans diagnostic (Skoog, Nilsson, Landahl, & Steen, 1993). On observe également une multiplication de prescriptions de psychotropes chez les sujets très âgés qui, consommés de façon concomitante, sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables (Hartikainen & Klaukka, 2004 ; Linjakumpu et al., 2002 ; Linjakumpu et al., 2002).

6. LIMITATIONS D'ACTIVITES

Les limitations d'activités ou incapacités touchent particulièrement les *oldest old*, et se traduisent par des difficultés ressenties dans l'accomplissement des activités de la vie quotidienne. L'incidence des incapacités augmente avec l'âge de 8,3 % pour les 90-94 ans à 25,7 % pour les 95 ans et plus (Berlau, Corrada, Peltz, & Kawas, 2012 ; Waidmann & Liu, 2000). Les études SHARE (Malter & Börsch-Supan, 2013) et SAGE (World Health Organization, 2006) ont permis de déterminer la prévalence du besoin d'aide des personnes âgées pour au moins une des cinq activités instrumentales de la vie quotidienne (utiliser le téléphone, prendre ses médicaments, gérer le budget, faire ses courses, préparer les repas). Ces études montrent clairement que les personnes âgées de 75 ans et plus nécessitent davantage d'aide que les plus jeunes pour réaliser ce type d'activités (Organisation Mondiale de la Santé, 2016) (Figure 4).

Ces limitations fonctionnelles ont des causes multiples. Elle peuvent être engendrées par des déficits physiques, sensoriels ou cognitifs, ou encore, par des attentes sociales et culturelles (Brumback-Peltz, Balasubramanian, Corrada, & Kawas, 2011). Considérées par la société comme « vulnérables », les personnes très âgées sont parfois surprotégées par leur

entourage. Les représentations du très grand âge ainsi que les rôles sociaux au sein du foyer pourront déterminer la distribution des tâches quotidiennes. Après 80 ans, l'arrêt de la conduite, de la préparation des repas ou de la gestion du budget sera non seulement socialement accepté par l'entourage, mais sera même parfois encouragé par la famille, soucieuse de « protéger » la personne très âgée pour qu'elle en fasse le moins possible.

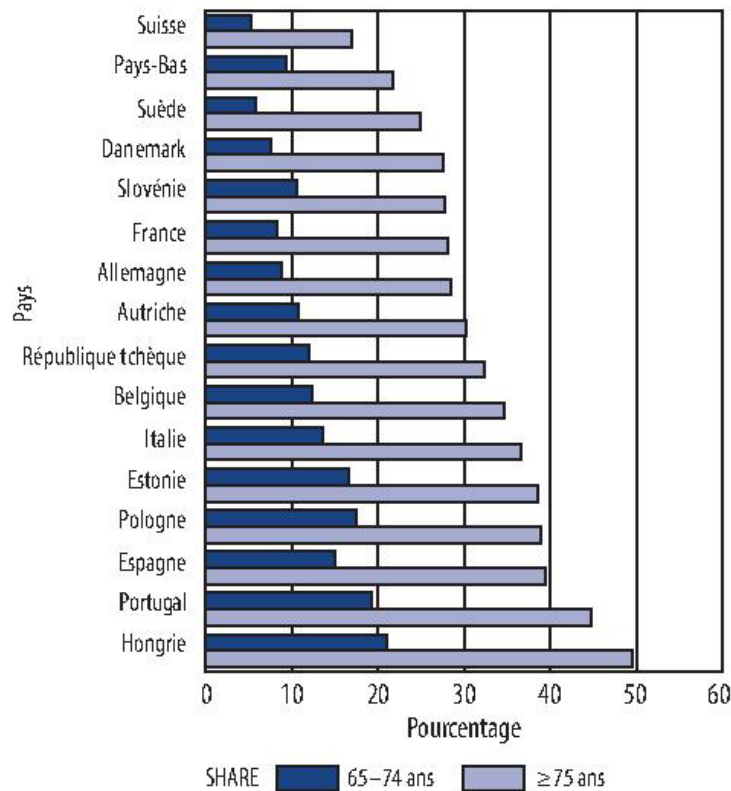


Figure 4 : Pourcentage de la population âgée de 65 à 74 ans et âgée de 75 ans ou plus ayant des limitations dans une ou plusieurs des activités instrumentales de la vie quotidienne, par pays (Organisation Mondiale de la Santé, 2016)

C. COGNITION DES SUJETS TRES AGES

Nombre d'études ont montré les relations intriquées qu'entretiennent l'état de santé et la cognition. Depuis plusieurs années, la littérature s'intéressant spécifiquement à ces liens chez les sujets très âgés se développe. Que sait-on aujourd'hui sur la cognition des personnes très âgées ? De quelle façon l'état de santé global des personnes très âgées peut avoir un impact sur leur cognition ?

1. FONCTIONNEMENT COGNITIF DES SUJETS TRES AGES

Les principales connaissances sur le vieillissement cognitif proviennent majoritairement d'études menées auprès de personnes âgées, et non très âgées. Ces études montrent que certaines capacités cognitives sont préservées dans le vieillissement alors que d'autres sont altérées.

Les fonctions cognitives les plus vulnérables au vieillissement sont la mémoire épisodique (en particulier la recherche stratégique en mémoire épisodique), les fonctions exécutives et la vitesse de traitement (Park & Schwarz, 2012). L'avancée en âge s'accompagne également d'un déclin des processus attentionnels et des capacités en mémoire de travail alors que la mémoire sémantique, excepté pour le rappel des noms propres, serait préservée des effets du vieillissement (Glisky, 2007).

La cognition est soumise aux processus de vieillissement du cerveau impliquant des changements neuro-anatomiques et neurophysiologiques. Néanmoins, elle n'est pas altérée de façon homogène dans le vieillissement. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces disparités. Les principales approches du vieillissement cognitif s'appuient sur la vitesse de traitement, l'inhibition ou l'hypothèse frontale pour expliquer ce phénomène. Selon Salthouse (Salthouse, 1991), le ralentissement progressif de la vitesse de traitement expliquerait le déclin des performances cognitives avec l'âge. Elle constitue un bon prédicteur des effets du vieillissement sur différentes composantes de la cognition comme la mémoire de travail (Salthouse & Babcock, 1991) ou la mémoire à long terme (Salthouse, 1993). Pour Hasher & Zacks (Hasher & Zacks, 1988), c'est un déclin des capacités d'inhibition qui justifierait le vieillissement cognitif. La mémoire de travail serait dépassée par une trop grande quantité d'informations interférant avec la tâche cognitive à réaliser. L'hypothèse frontale ou exécutive (Greenwood, 2000), quant à elle, avance que les régions cérébrales frontales ou exécutives altérées par le vieillissement sous-tendraient le déclin de certaines fonctions cognitives, comme par exemple la capacité de prise de décision (Calso, Besnard, & Allain, 2016), ou la recherche stratégique en mémoire à long terme (Simons & Spiers, 2003). Ainsi, les changements liés à l'âge seraient davantage engendrés par une altération des fonctions cognitives dites de haut niveau, sous-tendues par un réseau de régions frontales ou fronto-corticales.

Il existe, cependant, une grande hétérogénéité des performances au sein des sujets très âgés. Ainsi, certains présentent des capacités cognitives relativement préservées alors que d'autres, au même âge, présentent un déclin marqué. Les différences interindividuelles pourraient notamment être expliquées par le modèle de la réserve cognitive (Stern, 2002). La réserve cognitive illustre la plasticité cérébrale, soit la capacité du cerveau à résister aux effets du vieillissement grâce à différents facteurs. L'accumulation d'un certain nombre de ressources (niveau d'étude, bilinguisme, occupation professionnelle, nombre et fréquence des activités de loisirs, environnement social, comportements alimentaires, etc.) contribuerait alors au développement de la réserve cognitive.

Enfin, chez les *oldest old*, la cognition serait la résultante d'un déclin à (très) long terme des principales fonctions touchées par le processus de vieillissement mais aussi du niveau de réserve cognitive constituée tout au long de la vie, et plus ou moins en mesure de venir compenser ces changements selon les individus.

2. FACTEURS DE DECLIN COGNITIF

Dans le vieillissement normal, la cognition peut être altérée non seulement par les effets du vieillissement (Deary et al., 2009) mais également par une pluralité de déterminants. Parmi les différentes difficultés de santé touchant particulièrement les sujets très âgés,

certaines d'entre elles viennent impacter directement ou indirectement la cognition, expliquant l'hétérogénéité des performances cognitives particulièrement élevée chez les sujets très âgés (Starr, Deary, Inch, Cross, & MacLennan, 1997).

Nombre d'études ont montré l'impact des pathologies sur le déclin cognitif. Ces pathologies incluent l'hypercholestérolémie (Van Exel et al., 2002), le diabète de type 2 (Mayeda, Whitmer, & Yaffe, 2015), le syndrome métabolique (comprenant la présence d'HTA, d'obésité, d'hypercholestérolémie et de diabète de type 2) (Roriz-Cruz et al., 2007 ; van den Berg, Biessels, de Craen, Gussekloo, & Westendorp, 2007 ; Yaffe et al., 2007), etc. La cognition est aussi susceptible d'être altérée par d'autres facteurs comme l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (Xu et al., 2011), la consommation de tabac (Anstey, von Sanden, Salim, & O'Kearney, 2007), d'alcool (Peters, Peters, Warner, Beckett, & Bulpitt, 2008) ou encore la dépression (Verdelho et al., 2013), etc.

Avec la polymédication, le risque pharmacologique de créer une interaction médicamenteuse est très important. La consommation de médicaments multiples a d'ailleurs été identifiée comme facteur de déclin cognitif (Ancelin et al., 2006 ; Dealberto, Mcavay, Seeman, & Berkman, 1997 ; Tannenbaum, Paquette, Hilmer, Holroyd-Leduc, & Carnahan, 2012). Plus particulièrement, la prise de médicaments psychotropes altérerait directement la cognition (Paterniti, Dufouil, & Alperovitch, 2002 ; Rosenberg et al., 2012).

Des études ont montré l'impact des troubles auditifs et visuels sur la cognition. Par des mécanismes encore mal connus, les personnes présentant des troubles visuels ou auditifs montrent un déclin cognitif plus important que ceux n'en présentant pas (Amieva et al., 2015 ; Gussekloo, de Craen, Oduber, van Boxtel, & Westendorp, 2005 ; Lin et al., 2013).

En conséquence, les *oldest old* sont susceptibles de présenter un nombre de facteurs de risque non négligeable de déclin cognitif, mais également, de présenter des déficits cognitifs enchevêtrés avec certaines de leurs vulnérabilités.

Outre les nombreuses pathologies susceptibles d'altérer la cognition des sujets très âgés, l'avancée en âge constitue un des principaux facteurs de risque de déclin cognitif, et en particulier de démence. Distinguer les déficits cognitifs attribuables à un processus pathologique des déficits cognitifs dus à une accumulation de vulnérabilités devient alors une véritable gageure.

D. LA DEMENCE CHEZ LES SUJETS TRES AGES

1. LA DEMENCE

La démence est un syndrome caractérisé par une altération des fonctions cognitives telles que la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. Elle s'inscrit dans un processus pathologique qui la différencie du vieillissement normal et qui la positionne comme la septième cause de mortalité dans le monde en 2015 (Organisation Mondiale de la Santé, 2017). Lorsque la démence apparaît après 80 ans, on parle de *démence à début très tardif* ou *very late onset dementia* dans la littérature anglophone.

2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA DÉMENCE CHEZ LES SUJETS TRÈS ÂGÉS

La démence touche 47 millions de personnes dans le monde. Elle devrait atteindre 75,6 millions de personnes en 2030 et 135,4 millions en 2050 (Organisation Mondiale de la Santé, 2016). Dans la population âgée de 80 et plus, la prévalence de la démence s'élèverait à 25 % (Ferri et al., 2005 ; Lucca et al., 2015), elle correspond au pourcentage du nombre de cas de démences sur l'effectif total d'une population, comprenant les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment ou pendant une période donnée. En Europe, l'incidence de la démence, à savoir, le nombre de nouveaux cas par an pour 1000 sujets qui permet d'évaluer la vitesse d'apparition d'une pathologie, croîtrait de 9/1000 personnes-années entre 60 et 64 ans à 180/1000 personnes-années entre 90 et 94 ans (Alzheimer's Disease International, 2015) (Figure 5).

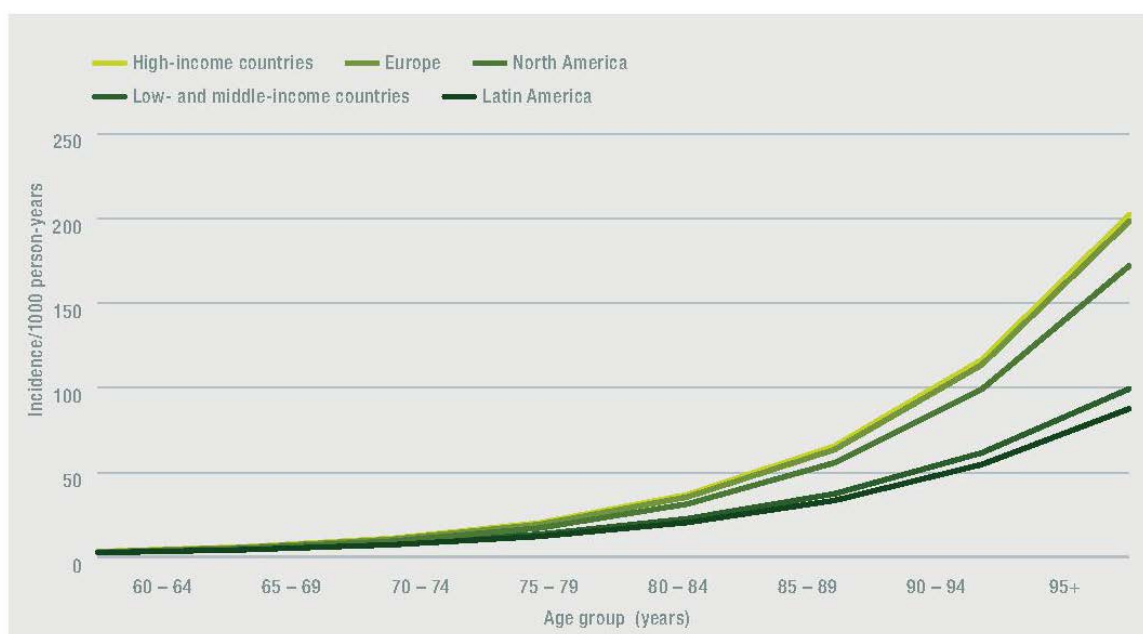


Figure 5 : Estimation de l'incidence annuelle de la démence par tranche d'âge, à partir d'un modèle de Poisson, pour les régions du monde pour lesquelles une synthèse méta-analytique était réalisable (World Health Organization, 2012)

Concernant le très grand âge néanmoins, les taux de prévalence et d'incidence de la démence sont très controversés.

Selon les études, la prévalence s'étend de 18 % (Yaffe et al., 2011) à 29 % (Ebly, Parhad, Hogan, & Fung, 1994) parmi les sujets âgés de 85 ans et plus, et de 28 % (Yaffe et al., 2011) à 44 % (Ebly et al., 1994) parmi les sujets âgés de 90 ans et plus (Gardner, Valcour, & Yaffe, 2013). Pour les centenaires, le taux de prévalence de la démence est estimé de 27 % (He, Muenchrath, U.S. Census Bureau, & American Community Survey Reports, 2011) à 85 % (Ebly et al., 1994) selon les études. Avec l'allongement de l'espérance de vie et l'arrivée des baby-boomers, la prévalence de la démence pourrait être amenée à augmenter dans les décennies à venir.

Par ailleurs, l'incidence de la démence dans cette frange de la population âgée n'est pas clairement établie dans la littérature. Dans certaines études, l'incidence de la démence augmenterait entre 95 et 115 ans (Yang, Slavin, & Sachdev, 2013), alors que d'autres études

montrent que l'augmentation de l'incidence ralentirait après 90 ans (Hall et al., 2005). Des travaux s'appuyant sur la cohorte PAQUID ont estimé que le nombre de déments devrait augmenter de + 200 % chez les plus de 90 ans. Ces travaux s'appuient sur l'hypothèse que le taux d'incidence annuel restera constant dans les années à venir (Jacqmin-Gadda et al., 2013). Cependant, certains travaux suggèrent une diminution de l'incidence au cours des dernières décennies (Grasset et al., 2016 ; Satizabal et al., 2016). L'amélioration des conditions de vie et de l'accès aux soins, les campagnes de prévention contre les pathologies cardiovasculaires et l'amélioration du niveau d'éducation pourraient expliquer cette baisse.

La grande disparité des données épidémiologiques résulte autant des effectifs restreints dans certaines études (Ebly et al., 1994 ; Hofman et al., 1991), que des procédures de sélection des échantillons et des méthodes utilisées pour identifier les sujets déments (Corrada, Brookmeyer, Berlau, Paganini-Hill, & Kawas, 2008 ; Ebly et al., 1994 ; Hofman et al., 1991 ; Lucca et al., 2015 ; Rodriguez et al., 2008 ; Strauss, Viitanen, Ronchi, Winblad, & Fratiglioni, 1999 ; Tschanz et al., 2005 ; Yaffe et al., 2011). De plus, les spécificités des personnes très âgées viennent remettre en question l'évaluation neuropsychologique et la définition des critères diagnostiques de démence dans le très grand âge.

L'hétérogénéité des estimations de la prévalence et de l'incidence met en exergue les nombreux défis et difficultés rencontrés lorsque l'on investigate la démence dans ce groupe d'âge, rendant difficile la planification du réseau de santé à mettre en place pour accompagner ou prendre en charge ce groupe de personnes très âgées.

3. *FACTEURS DE RISQUES DE LA DEMENCE DANS LE TRES GRAND AGE*

De nombreux facteurs de risque de développer une démence ont été identifiés au sein de la population âgée. Parmi eux, on distingue les facteurs modifiables des facteurs non modifiables. Les premiers sont propres au mode de vie et l'exposition à certains facteurs spécifiques : le niveau d'éducation (Letenneur et al., 2000 ; Sharp & Gatz, 2011), la dépression (Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006), les facteurs de risque cardiovasculaires avec notamment l'HTA (Nelson, Gard, & Tabet, 2014), le diabète de type 2 (Pasquier, Boulogne, Leys, & Fontaine, 2006), l'IMC (Gorospe & Dave, 2007 ; Nourhashémi et al., 2003), l'inactivité physique (Hamer & Chida, 2009 ; Wang, Xu, & Pei, 2012) et la consommation de tabac (Zhong, Wang, Zhang, Guo, & Zhao, 2015). Les seconds concernent les caractéristiques sociodémographiques et génétiques : l'âge, le sexe (Letenneur et al., 1999). Certains facteurs de risque génétiques comme l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E (APOE4) prédisposeraient à l'apparition de la maladie d'Alzheimer (Corder et al., 1993).

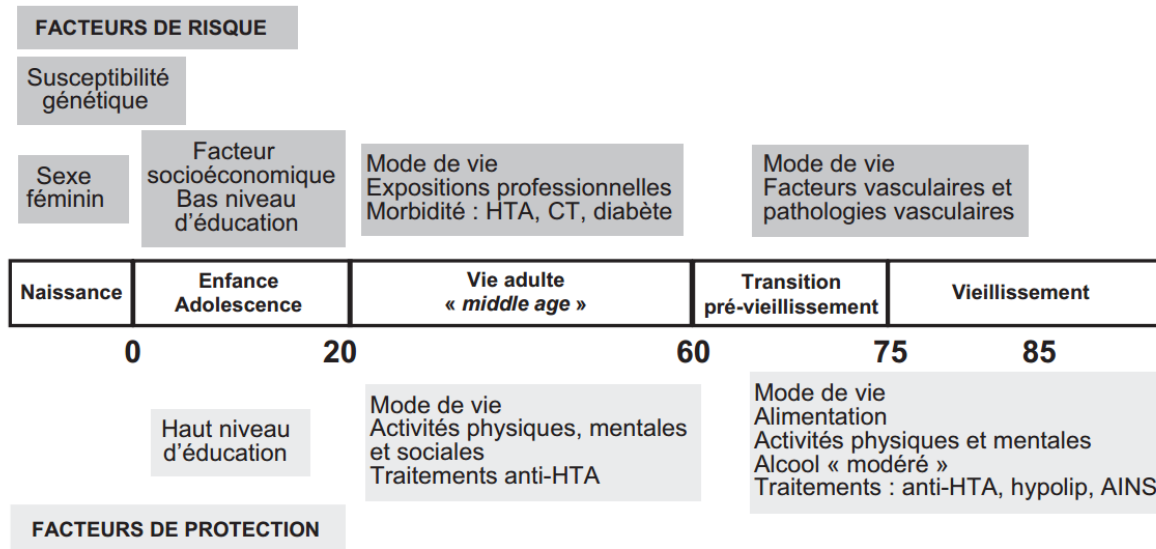


Figure 6 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (Fratiglioni, Paillard-Borg, & Winblad, 2004)
(HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien)

Les facteurs de risque de développer une démence peuvent être identifiés des années avant son apparition. Le schéma proposé par Fratiglioni et al. (2004) présente l'impact de différents facteurs de risque et de protection selon la période de la vie sur le risque de développer une démence de type Alzheimer (Figure 6).

Au regard des particularités des processus physiologiques et métaboliques mais également du mode de vie des sujets très âgés, les facteurs de risque et de protection vis-à-vis de la démence sont-ils les mêmes dans cette période de la vie ?

Les études qui se sont intéressées aux facteurs de risque de développer une démence dans le très grand âge montrent les effets contradictoires de certains facteurs de risque traditionnels.

Comme chez les plus jeunes, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le niveau d'étude sont des facteurs de risque de développer une démence dans le très grand âge (Poon et al., 2012). La symptomatologie dépressive (Spira, Rebok, Stone, Kramer, & Yaffe, 2012), les antécédents d'état confusionnel (Davis et al., 2012) et la présence de multimorbidité sont indépendamment associés avec l'incidence de la démence (Kawas et al., 2015). L'association entre des antécédents familiaux et le risque de développer une maladie d'Alzheimer serait moindre chez les très âgés comparés au plus jeunes (Silverman, Smith, Marin, Mohs, & Propper, 2003).

Dans *la Vantaa 85+ Study*, les personnes très âgées suivies pendant 9 années présentant un diabète de type 2 au début du suivi ou subissant un AVC au cours du suivi présentent un risque plus élevé de développer une démence dans les années suivantes (Rastas et al., 2010). Dans l'étude de Hassing et al., les résultats montrent une association entre le diabète de type 2 et le risque de développer une démence vasculaire (Risque relatif = 2,54, 95 % Intervalle de confiance 1,35 - 4,78). Pour autant, le lien entre le diabète et la démence de type Alzheimer n'est pas si évident. Dans cette dernière étude, aucune association n'est montrée avec le risque de développer une maladie d'Alzheimer (Hassing et al., 2002). Le

diabète de type 2 jouerait alors un rôle principalement dans le développement d'une démence vasculaire.

Comme chez les plus jeunes, le taux de lipoprotéines de haute densité (LHD) associées au cholestérol est lié à la présence de déficits cognitifs et d'une démence chez les très âgés (Van Exel et al., 2002).

Alors que chez les plus jeunes, l'HTA est associée au risque de développer une démence, dans la *Vantaa 85+ Study*, les antécédents d'HTA sont associés à une moindre probabilité de développer une démence (Rastas et al., 2010). Les résultats d'une étude menée au sein de la *90+ Study* ont montré que plus l'âge d'apparition de l'HTA était tardif, moindre était le risque de développer une démence. Les auteurs ont suggéré qu'un mécanisme compensatoire physiologique répondant aux changements vasculaires liés à l'âge pourrait expliquer l'association entre l'HTA et une réduction du risque de développer une démence chez les sujets très âgés (Corrada et al., 2017). Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de ces résultats au regard du fort effet de sélection par le décès. Les personnes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires dont l'HTA sont à risque de décéder plus tôt et faisant des *oldest old* des « survivants ». Les liens qu'entretiennent le risque de démence dans le très grand âge et l'HTA ne peuvent être établis hâtivement.

Au sein de la cohorte *Cambridge City over-75s*, Deckers et al. ont développé l'indice LIBRA (Lifestyle for BRAin health) combinant les facteurs modifiables de santé et de style de vie (Deckers et al., 2015). L'indice LIBRA se compose du diabète de type 2, de la dépression, des pathologies cardiaques coronaires, de l'HTA, de la consommation d'alcool, du statut tabagique, de l'activité physique et de l'engagement dans des activités estimées cognitivement stimulantes (lecture, enseignement, voyages...). Alors que ces facteurs sont bien connus en *midlife* (entre 45 et 60 ans) comme ayant un rôle sur le déclin cognitif ou la démence, leur effet ne semble pas persister chez les très âgés et même parfois avoir un effet inverse (Deckers et al., 2017).

Certaines études estiment que l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E (APOE4) est un facteur de risque de démence chez les très âgés (Corrada et al., 2008 ; Lucca et al., 2015). Néanmoins, d'autres études, comme la *Vantaa 85+ Study* rapportent que l'incidence de la démence chez les porteurs de l'APOE4 n'augmente pas comparés aux non porteurs (Juva et al., 2000). Dans la *90+ Study*, les auteurs concluent que l'APOE4 ne joue plus de rôle dans la démence et la mortalité aux âges très avancés (Corrada, Paganini-Hill, Berlau, & Kawas, 2013). Concernant l'allèle 2 du gène de l'apolipoprotéine E (APOE2), il est associé avec une cognition préservée dans la *90+ Study* (Berlau, Corrada, Head, & Kawas, 2009). De façon surprenante, dans la *Monzino 80-plus Study*, les porteurs de l'allèle E2/E2 ou de l'allèle E2/E3 présentent un risque plus élevé de démence (Lucca et al., 2013).

Dans la *90+ Study*, les marqueurs inflammatoires, comme la protéine C réactive, sont associés à une augmentation de la prévalence de la démence et de la mortalité (Kravitz, Corrada, & Kawas, 2009). Dans la *Leiden 85-plus Study*, l'association entre le déclin cognitif et les marqueurs inflammatoires est modérée (Schram et al., 2007). Cependant, dans les deux études, les associations ont tendance à être plus fortes pour les porteurs de l'APOE4.

Ainsi, l'association entre les facteurs de risque identifiés dans la *midlife* et le développement de démence dans le très grand âge serait moins importante chez les très âgés (Corrada et al., 2017 ; Deckers et al., 2017 ; Juva et al., 2000 ; Rastas et al., 2010). Selon la

période de vie, les facteurs n'auraient pas le même impact. Ils dépendraient de périodes critiques et spécifiques du développement sur la vie entière. En outre, des effets de sélection par la mort, pourraient expliquer que certains facteurs de risque de démence bien connus avant 80 ans n'aient plus ce statut dans le grand âge.

4. *DIAGNOSTIC DE DEMENCE ET TRES GRAND AGE*

a) **Diagnostic clinique**

Les critères les plus couramment utilisés sont ceux du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) issu des travaux de l'*American Psychiatric Association*. Dans la classification de la 5^{ème} édition du DSM (DSM-5), le syndrome de « démence ³ » a disparu pour laisser place au terme de « trouble neurocognitif majeur ». Cette nouvelle classification propose ainsi un gradient allant du trouble neurocognitif mineur au trouble neurocognitif majeur. Le premier est caractérisé par une altération cognitive sans retentissement sur le fonctionnement au quotidien. Le trouble cognitif majeur (correspondant à la démence) est caractérisé, d'une part, par des preuves d'un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale). D'autre part, les déficits cognitifs doivent interférer avec l'autonomie dans les actes du quotidien (American Psychiatric Association, 2013). Il est intéressant de noter que le diagnostic est posé indépendamment des critères d'âge.

b) **Diagnostic anatomopathologique**

Jusqu'ici, très peu d'études se sont penchées sur les caractéristiques neuro-anatomiques des cerveaux des personnes très âgées touchées par la démence. Pourtant, les études histologiques des cerveaux des personnes très âgées permettent de mieux comprendre les difficultés de diagnostic de la démence à cet âge de la vie.

Plusieurs travaux montrent que les marqueurs neuropathologiques de la démence tels que les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) chez les personnes très âgées auraient des corrélats cliniques sensiblement différents que ceux connus chez des sujets âgés plus jeunes.

Dans l'étude de Stricker et al. (2011), 105 patients présentant une maladie d'Alzheimer et 125 sujets cliniquement normaux ont été séparés respectivement en deux sous-groupes : les « jeunes âgés » et les « très âgés ». Chaque participant s'est vu administrer une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et une évaluation neuropsychologique. Ainsi, les deux groupes de patients avec une maladie d'Alzheimer « jeunes âgés » (60-75 ans) et « très âgés » (≥ 80 ans) ont été comparés aux deux groupes de sujets cliniquement normaux de même catégorie d'âge. De manière intéressante, les résultats montraient une réduction du volume hippocampique et une diminution de l'épaisseur corticale moins saillantes chez les sujets avec

³ Dans ce manuscrit, pour davantage de lisibilité nous utiliserons le terme de démence. Inscrit durablement dans le vocabulaire scientifique, le terme de démence est intelligible pour des professionnels experts du domaine.

une maladie d'Alzheimer « très âgés » que chez les sujets avec une maladie d'Alzheimer plus jeunes.

Par ailleurs, une étude ancillaire de l'étude longitudinale *90+study* (Balasubramanian, Kawas, Peltz, Brookmeyer, & Corrada, 2012) menée sur des sujets âgés de 90 ans et plus a permis de réaliser une analyse *post-mortem* des cerveaux de 58 sujets suivis dans cette cohorte. A travers une modélisation rétrospective de l'évolution des performances cognitives (*Modified Mini-Mental State* ou 3MS et *California Verbal Learning Test*) trois ans avant le décès, les auteurs ont montré que, quelle que soit la densité de plaques amyloïdes et de DNF, la trajectoire de déclin cognitif avant le décès était similaire.

De plus, l'étude remarquable issue de la *Cognitive Function and Ageing study* menée par Savva et al. (Savva et al., 2009) a rapporté les résultats d'une analyse anatomo-pathologique de 456 cerveaux incluant les cerveaux de 263 sujets déments et de 183 sujets non déments décédés entre 69 ans et 103 ans, divisés en cinq groupes d'âge : moins de 80 ans, 80 - 84, 85 - 89, 90 - 94 et 95 ans et plus. Le diagnostic de démence se basait sur les informations disponibles sur chaque participant (entretiens au cours des dernières années de vie, entretiens avec les proches après le décès et certificat de décès) consolidées par un diagnostic algorithmique basé sur le *Geriatric Mental State (GMS) – AGE CAT* (Copeland, Dewey, & Griffiths-Jones, 1986). Si dans tous les groupes d'âge, il existait bien une association entre le diagnostic de démence et la densité de lésions neuropathologiques aussi bien dans l'hippocampe que dans le néocortex, la force de l'association diminuait notablement chez les très âgés.

Ainsi, et de manière intéressante, ces études montrent bien que la physiopathologie sous-jacente menant à la démence diffère entre les très âgés et les plus jeunes.

c) **Diagnostic de démence chez les très âgés**

Comme nous l'avons vu, le diagnostic de démence ou de troubles neurocognitifs majeurs s'appuie sur les critères du DSM-5. Ce diagnostic repose sur la manifestation d'un déclin cognitif suffisamment sévère pour entraîner un déclin fonctionnel. Alors que le vieillissement s'accompagne, comme nous l'avons vu, d'un déclin cognitif, d'altérations musculo-squelettiques, sensorielles et de nombreuses comorbidités, les sujets très âgés souffrent fréquemment d'un déclin fonctionnel. Aussi, il devient extrêmement difficile pour le clinicien de déterminer si l'altération fonctionnelle est attribuable à un déclin cognitif chez les personnes très âgées et peut mener à un risque de sur-diagnostic. *A contrario*, il existe une banalisation chez les sujets très âgés de l'altération cognitive et fonctionnelle. L'entourage familial et/ou professionnel peut être amené à accepter les altérations manifestes comme faisant partie du vieillissement normal.

Dans ce cadre, comment définir objectivement un déficit cognitif ? Une altération fonctionnelle ?

d) **Quelles données normatives neuropsychologiques ?**

Qualifier une performance de « déficitaire » présuppose, en amont, l'existence d'une norme. Lorsque cela est possible, cette norme peut être établie par rapport à une performance

obtenue antérieurement, ou, le cas échéant provenir d'une population de référence. Dans ce dernier cas, la norme correspond au score représentant la moyenne ou la performance médiane d'une population définie en fonction de variables d'influence. Notamment, l'âge, le sexe et le niveau d'étude sont ainsi des variables démographiques qui peuvent affecter les performances aux tests neuropsychologiques et doivent être prises en compte.

Il existe différentes façons de présenter des normes. Pour faciliter la lecture du clinicien, une présentation par percentile est bien souvent choisie. Elle correspond au pourcentage de sujets de l'échantillon qui ont obtenu un score inférieur à un score déterminé et permet de mesurer l'écart des performances d'un sujet donné par rapport à la norme. Par exemple, si 50 % des sujets obtiennent moins de 29/30 au MMSE, un score brut de 29/30 sera associé au 50^{ème} percentile. Généralement, on considère qu'une performance est pathologique lorsque qu'elle est inférieure au 5^{ème} percentile. Une performance inférieure au 10^{ème} percentile pourra être considérée comme déficitaire.

Les données normatives permettent de situer un sujet par rapport à la norme mais en aucun cas de poser le diagnostic. L'évaluation neuropsychologique se fait à partir d'un ensemble d'éléments recueillis grâce à l'entretien clinique ainsi qu'à différents tests/questionnaires analysés de façon intégrée. Il est toujours nécessaire de prendre en compte la variabilité intra-individuelle propre à l'individu lui-même (difficultés attentionnelles, trouble de l'humeur, anxiété ou autre) ou propre au groupe auquel l'individu appartient (comme c'est le cas pour les sujets très âgés).

Actuellement, peu de normes ont été développées pour la population très âgée et les normes existantes présentent de nombreuses limites. Alors qu'il existe pléthore de normes pour les populations âgées de 65 ans et plus, elles incluent rarement des effectifs suffisants dans la catégorie d'âge de 80 ans et plus (Blecker, Bolla-Wilson, Kawas, & Agnew, 1988 ; Ishizaki et al., 1998 ; Lechevallier-Michel, Fabrigoule, Lafont, Letenneur, & Dartigues, 2004). La majorité des normes actuelles réalisées sur une population très âgée sont établies à partir des performances de populations anglophones et portent sur des populations spécifiques. Dans la *90+ Study*, les normes ont été établies à partir des performances des résidents d'un « *Leisure World* » qui correspond à un centre pour personnes âgées que les auteurs décrivent comme de classe moyenne-supérieure et de relativement haut niveau d'étude. Dans la *Georgia Centenarian Study*, les auteurs présentent des normes pour les octogénaires et les centenaires. Cependant, les sujets déments n'ont pas été exclus des analyses. Ainsi, les normes proposées présentent une grande variabilité.

L'utilisation de normes établies sur des sujets plus jeunes pourrait conduire à un risque de sur-diagnostic de déficits cognitifs alors que l'inclusion de sujets déments dans les normes pourrait mener à un risque de sous-diagnostic des déficits cognitifs. C'est pourquoi les normes pour les sujets très âgés doivent être établies sur un échantillon du même âge et suffisamment important pour être représentatif des performances de cette population.

e) **Quels outils pour évaluer la cognition ?**

Pour aborder cette question, nous pouvons prendre comme exemple l'évaluation de la mémoire épisodique chez une personne suspectée d'avoir une maladie d'Alzheimer, qui est à l'origine rappelés-le, de 50-70 % des cas de démence (Winblad et al., 2016). Dans cette

pathologie neurodégénérative, c'est en effet l'altération de la mémoire épisodique qui est au centre du tableau cognitif. Aussi, dans une évaluation neuropsychologique à visée diagnostique, juger du fonctionnement efficient ou déficient de la mémoire épisodique est indispensable.

Pour évaluer la mémoire épisodique, différents outils sont à la disposition des cliniciens. Parmi eux, le test du Rappel Libre Rappel Indiqué 16 items (RL/RI 16 items) est très utilisé en particulier dans le milieu francophone. Ce test a initialement été développé aux États-Unis par Grober et Buschke (1987) puis traduit et adapté en langue française par Van der Linden et al. (2004). Ce test propose une série de 16 mots à mémoriser au moyen d'une procédure d'encodage sémantique puis à rappeler de manière libre puis indiquée.

Cependant, un certain nombre de caractéristiques viennent biaiser les performances des sujets très âgés à ce test. Tout d'abord, il s'agit d'un test relativement long (20 à 30 minutes environ) alors que l'on sait que les sujets très âgés sont très fatigables et qu'un bilan pourra difficilement excéder 45 minutes chez ces sujets. De plus, il s'appuie sur un support écrit alors que la prévalence des troubles visuels, comme nous l'avons vu, est importante dans cette population. Par ailleurs, c'est un test très influencé par le niveau d'étude (Amieva et al., 2007) alors qu'une part notable de personnes très âgées ont un bas niveau d'étude.

Le *Rey Auditory Verbal Learning test* (Rey, 1958) est un autre test de mémoire épisodique très utilisé en particulier dans les milieux anglophone et hispanophones. De façon similaire, l'évaluation des performances à ce test pourrait être biaisée chez des personnes très âgées. Après la lecture de 15 mots, les mots doivent être rappelés au cours de 5 rappels successifs, puis d'un rappel différé. Il nécessite de bonnes capacités auditives (aucun support visuel n'est proposé) alors que celles-ci sont massivement affectées dans le très grand âge, il est relativement laborieux avec ces 6 rappels et est très influencé par le niveau d'étude (Elst, Boxtel, Breukelen, & Jolles, 2005).

Ainsi, au regard des spécificités des sujets très âgés, leurs performances à ces tests neuropsychologiques risquent d'être biaisées et peuvent donner lieu à une mauvaise interprétation des résultats obtenus. Comment peut-on alors évaluer la mémoire épisodique des sujets très âgés en se rapprochant au plus près de leurs performances réelles ? Existe-t-il des outils adaptés aux caractéristiques des sujets très âgés ? Si certains outils neuropsychologiques « classiques » peuvent s'avérer utiles, le développement de nouveaux outils spécifiquement adaptés aux caractéristiques des personnes très âgées semble essentiel.

f) Quels outils pour évaluer les limitations d'activités ?

Les limitations d'activités sont objectivées par l'évaluation des activités de la vie quotidienne et des activités instrumentales de la vie quotidienne. Classiquement, les limitations d'activités sont évaluées grâce à l'échelle des *Activities of Daily Living* (ADL) (Katz, Ford, Moskowitz, Jackson, & Jaffe, 1963) et celle des *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) (Lawton & Brody, 1969). Ces échelles permettent d'interroger la personne, ou le cas échéant, son proche, sur les capacités à réaliser un certain nombre d'activités au quotidien. L'évaluation des ADL comprend les capacités à faire sa toilette, à s'habiller, à aller aux toilettes, à réaliser des transferts, à la continence et à l'alimentation. Pour les IADL, les capacités à utiliser le téléphone, faire les courses, se déplacer, à gérer ses médicaments et à

gérer le budget, sont questionnées pour les hommes et les femmes. Pour les femmes, leurs capacités à préparer des repas, à entretenir la maison et à gérer la lessive sont en plus interrogées.

Dans le cadre du diagnostic de démence, il est impératif de déterminer si un déclin cognitif, lorsqu'il existe, retentit sur le fonctionnement habituel de la personne. Il s'agit alors de déterminer quel était le fonctionnement habituel, quelles sont les capacités de la personne, d'apprécier ses performances réelles et d'identifier s'il y a eu un déclin par rapport à un fonctionnement antérieur. Les échelles à disposition aujourd'hui ne permettent pas de satisfaire cette évaluation.

Chez les personnes très âgées, les causes de limitations d'activités peuvent être très variées sans qu'elles ne soient la conséquence d'une pathologie neurodégénérative. Il peut s'agir de l'atteinte de l'intégrité physique (fonte de la masse musculaire, arthrose, syndrome de fragilité...), de pathologies impliquant par un mécanisme indirect la réduction des activités quotidiennes comme par exemple les pathologies cardiaques ou respiratoires mais aussi d'attentes sociales protectrices du médecin, de la famille ou de l'entourage de manière générale. Les représentations associent la « notion de grand âge » à « perte des facultés intellectuelles » et réduction voire arrêt des activités. Bien souvent, l'entourage accepte les difficultés les considérant comme normales et inhérentes au grand âge, et les professionnels de santé orientent rarement les personnes très âgées vers les spécialistes adaptés.

Ainsi, comment identifier une restriction fonctionnelle « pathologique » chez un sujet de 95 ans qui ne fait plus un grand nombre d'activités qu'il avait l'habitude de faire, pour de multiples raisons, à la fois cognitives, physiques, sensorielles, culturelles, ou encore sociales ? Cette diminution des activités est-elle suffisante pour étayer un diagnostic de démence ou est-elle le seul reflet d'une diminution des capacités globales de la personne inhérente à un processus de vieillissement très avancé ?

Sur le plan de l'évaluation fonctionnelle, comme sur le plan de l'évaluation neuropsychologique, il est nécessaire de développer aussi des outils mieux adaptés à l'évaluation des limitations d'activités de la vie quotidienne pour les personnes très âgées.

II. PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS

Malgré l'accroissement démographique de la catégorie des *oldest old* à travers le monde, les connaissances spécifiques à cette frange de la population restent à développer. Sur le plan cognitif, avant même de pouvoir envisager le développement de nouvelles méthodologies d'évaluation, il est nécessaire de définir les particularités cliniques et les difficultés associées à l'évaluation neuropsychologique chez les très âgés.

Dans cette perspective, les premiers objectifs de cette thèse ont été de 1) Synthétiser les données épidémiologiques et neuropsychologiques relatives aux personnes très âgées dans le cadre du vieillissement normal et de la démence, et 2) Présenter les spécificités sociodémographiques et cliniques des sujets très âgés susceptibles d'interférer avec l'évaluation neuropsychologique.

Le manque de connaissances sur les personnes très âgées ainsi que le manque d'outils et de normes rendent l'évaluation neuropsychologique extrêmement délicate. Il n'existe que très peu de normes adaptées aux sujets très âgés pour les outils classiquement utilisés, ce qui a motivé un troisième travail ayant consisté à 3) Proposer des données normatives pour sept tests neuropsychologiques couramment utilisés dans la pratique clinique, lesquelles ont été spécifiquement établies auprès d'une population très âgée.

Cependant, les outils habituellement utilisés auprès de la population âgée présentent un certain nombre de contraintes qui viennent remettre en cause la fiabilité même de la mesure. Le Test des Neuf Images du 93 (TNI-93) (Dessi et al., 2009) - test évaluant la mémoire épisodique initialement développé pour les sujets de bas niveau d'étude - semble pouvoir répondre aux difficultés engendrées par la spécificité des caractéristiques des personnes très âgées. Dans un quatrième travail, nous avons donc cherché à 4) Étudier l'utilité du test TNI-93 chez les *oldest old* en proposant, dans un premier temps, l'établissement de données normatives auprès d'une population âgée de 80 ans et plus, puis dans un second temps en étudiant les propriétés de détection de la démence en population générale de personnes très âgées afin d'améliorer la prise de décision diagnostique dans cette population.

III. METHODE

A. METHODOLOGIE GENERALE

Afin de décrire la population très âgée, d'identifier ses spécificités et de relever les difficultés posées par l'évaluation neuropsychologique et le diagnostic de démence, nous avons choisi de présenter deux synthèses de littérature. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les études, encore rares, portant spécifiquement sur les très âgés - définis comme les personnes âgées de 80, 85 ou 90 ans et plus, ou encore les centenaires - et sur les études longitudinales proposant un suivi jusqu'aux âges très avancés.

Pour ce faire, la collecte des études portant sur les sujets très âgés s'est faite en anglais et en français sur les moteurs de recherche Pubmed, ScienceDirect et Google Scholar à partir de plusieurs mots clefs comprenant notamment « *oldest old* », « *very old* », « *octogenarian* », « *nonagerians* », « *centenarians* », « *dementia* », « *neuropsychological assessment* », « très âgés », « octogénaire », « nonagénaire », « centenaire », « démence », « diagnostic », « évaluation neuropsychologique ». Une synthèse des articles les plus pertinents a ensuite été réalisée.

L'étude de cette population n'est pas sans poser de nombreux problèmes méthodologiques. Les études portant sur le vieillissement incluent bien souvent de faibles effectifs de sujets très âgés. Dans la plupart des études, le lieu/mode de recrutement (à l'hôpital, dans une résidence privée, dans un cabinet médical...) des sujets très âgés conduit à des résultats biaisés par la sélection de sujets ayant des caractéristiques médico-socio-économiques non représentatives de la population générale (sujets en bonne santé, n'ayant pas de problème de mobilité ou de niveau socio-culturel, etc.). En raison de la mortalité élevée de cette population, les périodes de suivi longitudinal sont relativement courtes, avec le risque de ne pas pouvoir observer les changements pouvant s'opérer dans le temps.

Dans cette thèse, l'établissement des données normatives et l'étude du TNI-93 se sont basés sur les études PAQUID et AMI menées en population générale. Ces cohortes longitudinales portent sur le vieillissement et proposent un suivi régulier jusqu'au décès des participants. Elles incluent toutes deux des échantillons de personnes âgées à très âgées initialement sélectionnées de manière aléatoire et suivies à domicile par des psychologues formées. Les présentations de ces deux cohortes sont détaillées ci-dessous.

B. PRESENTATION DES ETUDES EN POPULATION

1. PAQUID

L'étude PAQUID (Personnes Agées QUID) (Dartigues et al., 1991), initiée en 1988, est la première étude épidémiologique en population générale française sur la démence. Les objectifs principaux étaient d'estimer la prévalence et l'incidence de la démence, de rechercher des facteurs prédictifs de la survenue d'une démence et de définir les facteurs de risque de la perte d'autonomie.

Les 3777 participants de l'étude ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales de 75 communes de Gironde et Dordogne, avec une surreprésentation des dernières classes d'âge afin d'avoir un effectif suffisant de personnes très âgées. L'étude PAQUID a reçu l'approbation du comité d'éthique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux et tous les participants ont donné leur consentement éclairé et écrit pour y participer. De plus, 357 personnes institutionnalisées, sélectionnées à partir d'un échantillon d'établissements des deux départements, ont été incluses dans l'étude. La cohorte PAQUID est suivie maintenant depuis 27 ans, l'intervalle entre deux examens de suivi étant au maximum de 3 ans et, en règle générale de 2 ans. L'exceptionnelle longévité de cette cohorte en fait une étude particulièrement riche d'enseignement sur le vieillissement.

Un ensemble de données sont recueillies, elles comprennent les caractéristiques sociodémographiques (niveau d'étude, diplôme, profession), les conditions de vie et habitudes de vie (logement, activités, support social), la consommation de tabac, d'alcool, de médicaments, l'état de santé (maladies, déficits sensoriels, plaintes concernant la santé, plainte cognitive). Les performances cognitives sont évaluées à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques. Elle se compose du MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), du test des codes Wechsler (Wechsler, 1981), du Benton (Benton, 1965), du set test d'Isaacs (Isaacs & Kennie, 1973), du test de Zazzo (Zazzo, 1974), du test des similitudes (Wechsler, 1981). Le TNI-93 (Dessi et al., 2009) a été proposé au suivi à 25 ans. La dépendance est évaluée avec l'échelle des IADL (Lawton & Brody, 1969), l'échelle des ADL (Katz, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, & Jaffe MW, 1963), l'échelle de Rosow et Breslau (Rosow & Breslau, 1966), une échelle de confinement et la grille AGGIR (Coutton, 2009). Enfin, l'humeur est évaluée à travers la manifestation de symptômes dépressifs recueillis au moyen de la *Center for Epidemiological Studies-Depression* (CES-D) (Radloff, 1977).

Au suivi à 20 ans, 505 sujets étaient âgés de 85 ans ou plus, à la 25^{ème} année de suivi, 231 sujets étaient âgés de 90 ans ou plus, les participants de ces deux échantillons ont été inclus dans les études qui seront présentées en suivant.

2. AMI

La cohorte AMI est une étude prospective épidémiologique sur la santé et le vieillissement menée auprès d'exploitants et ouvriers agricoles retraités vivant en milieu rural en Gironde âgés de 65 ans et plus à l'inclusion. Les sujets ont été sélectionnés par tirage au sort à partir des bases de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) (Pérès et al., 2012). A l'inclusion, les sujets devaient compléter les critères suivants : être âgé de 65 ans ou plus, être retraité de l'agriculture, avoir travaillé dans l'agriculture pendant au moins 20 ans, être affilié à la MSA, vivre en zone rurale selon les critères de l'INSEE dans le département de la Gironde. Afin que chaque profil sociodémographique soit représenté, une proportion de propriétaires de ferme (1/3) et de travailleurs agricoles (2/3) a été définie *a priori*. L'étude AMI a reçu l'approbation du comité d'éthique du CHU de Bordeaux et tous les participants ont donné leur consentement éclairé et écrit.

La cohorte est composée de 1002 participants. Des visites réalisées par des psychologues spécialement formées ont été conduites au domicile des participants tous les 2-3 ans. A partir de questionnaires standardisés, d'échelles et de tests neuropsychologiques, un

ensemble de données sociodémographiques et de données de santé auto déclarées objectives et subjectives ont été recueillies. Les psychologues ont également évalué les restrictions dans les activités de la quotidienne (l'échelle des IADL, de l'échelle des ADL, l'échelle de Rosow et Breslau, la grille AGGIR, échelle de confinement), l'anxiété (Questionnaire d'anxiété Etat de Spielberger) (Spielberger, Sydeman, Owen, & Marsh, 1999) et la symptomatologie dépressive (CES-D). Finalement, une batterie de tests neuropsychologiques a été administrée, elle comprend : le MMSE (Folstein et al., 1975), le RL/RI 16 items (Grober & Buschke, 1987), du test des codes Wechsler (Wechsler, 1981), le set test d'Isaacs (Isaacs & Kennie, 1973). Le TNI-93 (Dessi et al., 2009) a été introduit dès le suivi à 2 ans.

Au suivi à 4 ans, 290 sujets étaient âgés de 80 ans ou plus et ont pu être inclus dans une étude qui sera présentée en suivant.

3. *DIAGNOSTIC DE DEMENCE*

La visite de la psychologue s'inscrit dans une démarche d'identification active des cas de démence, particularité des études PAQUID et AMI qui constitue incontestablement une des forces de ces études. Dans ces deux cohortes, le recueil de données est réalisé à domicile par une psychologue formée à la neuropsychologie et la gérontologie qui identifie les sujets suspects de présenter une démence en s'appuyant sur les différents outils neuropsychologiques, les échelles d'évaluation de la dépendance ainsi que tous les éléments cliniques susceptibles d'enrichir cette première étape.

Les participants identifiés comme « suspects de démence » sont ensuite rencontrés par un gériatre ou un neurologue à domicile qui établit et précise le statut démentiel en s'appuyant sur les critères diagnostiques internationaux : les critères NINCDS-ADRDA pour la maladie d'Alzheimer (McKhann et al., 1984), les critères NINDS-AIREN pour la démence vasculaire (Román et al., 1993), les critères cliniques standardisés pour la démence fronto-temporale (Ltd, 1994), la démence à Corps de Lewy (McKeith et al., 1996), et les antécédents de maladie de Parkinson pour la démence de la maladie de Parkinson.

Enfin, un groupe d'experts (constitué de gériatres et de neurologues indépendants) valide (ou invalide le cas échéant) le statut démentiel et son étiologie à partir de l'ensemble des données disponibles dans les dossiers des participants. Cette dernière étape est accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant du participant l'informant du diagnostic.

IV. TRAVAUX SCIENTIFIQUES

A. RESUME DES TRAVAUX DE SYNTHÈSE

Le premier travail de cette thèse a consisté à réaliser une revue de la littérature autour de la question du vieillissement cognitif des sujets très âgés.

Les différentes revues que nous avons publiées ont abordé les spécificités cliniques, le contexte particulier d'évaluation neuropsychologique et la démence du sujet très âgé.

Notons que la santé des personnes très âgées est soumise à un grand nombre de vulnérabilités susceptibles d'impacter leur cognition comme les très fréquentes atteintes sensorielles, la fatigabilité, les multimorbidités et la polymédication incluant la consommation de psychotropes. L'évaluation neuropsychologique doit pouvoir tenir compte de ces particularités notamment en s'appuyant sur des outils et des données normatives adaptées aux *oldest old* encore trop rares.

Malgré le haut risque pour cette population de développer une démence, la définition de la démence et les données épidémiologiques d'incidence et de prévalence restent discutées dans la littérature. Les deux types de démence principalement identifiés parmi les sujets très âgés sont la maladie d'Alzheimer et les démences mixtes (Brayne, Richardson, Matthews, Fleming, Hunter, Xuereb, Paykel, Mukaetova-Ladinska, Huppert, O'Sullivan, Dening, et al., 2009 ; Yaffe et al., 2011).

En ce qui concerne la physiopathologie de la démence, plusieurs études soulignent les différences neuropathologiques entre les *oldest old* et les plus jeunes. Plusieurs études montrent notamment une moindre association entre le diagnostic clinique de démence et la charge lésionnelle en termes de plaques amyloïdes et de DNF mais aussi une atrophie corticale moins saillante chez les déments très âgés comparées aux non déments du même âge.

Ce travail de revue de la littérature a été publié sous la forme d'articles⁴ de synthèse et de chapitres⁵ d'ouvrages en français et en espagnol (Giulioli & Amieva, 2016a, 2016b, 2016c

⁴ **Giulioli, C. & Amieva, H. (2016a).** Epidemiology of Cognitive Aging in the Oldest Old. *Revista De Investigación Clínica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición*, 68(1), 33-39.

Giulioli, C., & Amieva, H. (2016b). *Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou oldest old : problématiques et enjeux.* Revue de neuropsychologie, Volume 8(3), 158-160.

⁵ **Giulioli, C. & Amieva, H. (2016c).** L'évaluation neuropsychologique chez les sujets très âgés. Dans Amieva, H., Belin, C. & Maillet, D. (dir.) *L'évaluation neuropsychologique : de la Norme à l'Exception* (1^{ère} éd.). France : de Boeck - Solal.

; Amieva & Giulioli, 2017). Toutefois, dans ce manuscrit, nous avons choisi de n'inclure que les deux articles de synthèse.

Amieva, H. & **Giulioli, C.** (2017). Epidemiología del envejecimiento cognitivo de los viejos-viejos (oldest old). Dans *Neurologia - Geriatria* (segunda edición). Mexico : Corporativo Inter-médica Corinter. **Sous presse.**

ARTICLE 1 : EPIDEMIOLOGY OF COGNITIVE AGING IN THE OLDEST OLD

Giulioli, C. & Amieva, H. (2016). Epidemiology of Cognitive Aging in the Oldest Old. *Revista De Investigación Clínica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutrición*, 68(1), 33-39.

EPIDEMIOLOGY OF COGNITIVE AGING IN THE OLDEST OLD

CAROLINE GIULIOLI* AND HELENE AMIEVA

INSERM U1219 Bordeaux Population Health, University of Bordeaux, Bordeaux, France

ABSTRACT

The proportion of persons aged 85 and over, the so-called "oldest old", is increasing dramatically worldwide. While a quarter of this population is affected by dementia, little is known about the specific features of cognitive functioning in the oldest old. In the presence of clinical specificities such as numerous comorbidities, multi-medication and visual and/or auditory loss, which are very frequent in extreme old age, neuropsychological assessment can be particularly challenging. This article presents an overview of the epidemiology of cognitive functioning in the oldest old, and discusses the issues regarding neuropsychological assessment and dementia in this specific elderly population. (REV INVES CLIN. 2016;68:33-9)

Key words: Oldest old. Epidemiology. Dementia. Cognition. Neuropsychological assessment.

INTRODUCTION

While persons reaching 85 years were only an anecdotal phenomenon in the past, nowadays they represent 13% of the population aged 65 and over in the world. This age group is the fastest growing segment of the older population. Indeed, the number of people aged 100 and over has doubled each decade since 1950 in the more developed countries¹. Since the 1980s, people over 85 have been qualified by the demographers as the "oldest old" population. The exceptional rise in this segment of the population is explained on the one hand by the general improvement of living conditions and medical care, contributing to increased life expectancy; and on the other hand, the baby boomers born in the 1930s who are currently reaching very advanced ages. Such phenomenon has

important consequences. First of all, oldest old people usually represent a high economic burden for health insurance systems. In addition, with age being the strongest risk factor for dementia^{2,3}, the oldest old are the more likely group to develop dementia. Yet, despite the high prevalence of dementia beyond 80, four out of five persons with dementia do not access recommended diagnosis procedures⁴. Reaching advanced ages is accompanied by substantial changes in morbidity, cognition, physical condition, and autonomy. Therefore, distinguishing normal aging from pathological aging is in some cases particularly challenging. Moreover, because of their global health condition, it seems inappropriate to provide oldest old individuals with the same neuropsychological evaluation as that used in the younger old. Unfortunately, there is an obvious lack of tests and norms adapted

Corresponding author:

*Caroline Giulioli
INSERM U1219 Bordeaux Population Health
Université de Bordeaux
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex, France
E-mail: Caroline.Giulioli@isped.u-bordeaux2.fr.

Received for publication: 23-10-2015
Accepted for publication: 30-10-2015

to this population. In the present article, we present an overview of the epidemiology of cognitive functioning in the oldest old, and discuss the issues regarding neuropsychological assessment and dementia in this specific elderly population.

COGNITIVE FUNCTIONING

Little is known about the specificities of cognitive functioning in very advanced age. First of all, it is important to remember that cognitive functioning in the oldest old is the result of the long-term decline that progressively occurs with advancing age in several cognitive functions, in particular episodic memory, executive functions, and cognitive speed⁵. As in the younger old, there seems to be a sex difference in cognitive performances as women have better performances in verbal memory and cognitive speed tasks than men, even after controlling educational level⁶. In addition to the long-term progressive age-related decline, van Exel, et al. report a "terminal decline" characterized by an acceleration of the decline preceding the death⁷. Indeed, this study showed that the proximity to death is associated with an accelerated decline of crystallized knowledge and verbal abilities in a non-demented oldest old population.

CHALLENGES IN THE NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT

General characteristics of the oldest old

As we all know, age is a major risk factor of numerous health concerns affecting not only cognitive, but also physical and functional abilities. Indeed, the oldest old are often affected by multiple morbidities or at least two or more chronic diseases⁸. The more frequent pathologies in this population are: dementia^{9,10}, depression¹¹, frailty syndrome¹², osteoporosis, diabetes, osteoarthritis, chronic kidney disease, cancer, cardiovascular diseases including hypertension and strokes¹³. The prevalence of hearing impairment is estimated at 70-90% for people aged over 85¹⁴ and the prevalence of visual impairment in the USA is more than 23% in persons aged 80 and over¹⁵. They usually have multi-medication¹³ and more than 44% of women and more than 35% of men aged 90 and more consume

psychotropic drugs¹⁶. Multimorbidity weakens the global health condition of the oldest old and leads to functional disabilities, which are extremely common among the oldest old¹⁷. The incidence of functional disability increases with age from 8.3% for people aged 90-94 years to 25.7% for those aged 95 years and over¹⁸. Moreover, fatigability is a common feature in the oldest old, especially in the everyday mobility¹⁹.

In this context, neuropsychological assessment is often a challenge for clinicians. How can we diagnose cognitive deficits in a person aged 95 exhibiting multimorbidity, consuming multiple medications including psychotropic drugs for several decades, and exhibiting significant visual and auditory loss? This is a question that many clinicians have to solve when it comes to assessing neuropsychological functions in their oldest old patients.

The need for normative scores

The numerous sources of variability of cognitive performances in this specific population lead to questioning the issue of normality in the fourth age. If a large number of articles provide normative scores for elderly population, those presenting norms for elders aged 85 and over are much scarcer. These studies are indexed table 1. Such studies are tremendously important for clinicians. Nonetheless, the characteristics of the samples from which they are derived have to be carefully considered. Indeed, the selection bias of the sample can affect the representativeness of the population and requires us to use norms with caution. For instance, the norms provided by the Georgia Centenarian Study are based on a sample including both demented and non-demented octogenarian and centenarian subjects²⁰. In the 90+ Study, norms are based on a sample of middle-upper class and highly-educated oldest old participants²¹. The WISE Study provides norms only for women²². An interesting project lead by the National Institute of Aging of United States²³ provides an online z-score calculator estimating the percentile ranges for an individual according to sex, age, and/or education for several tests of the Uniform Data Set²⁴. Finally, the PAQUID Study provides normative scores for seven widely used neuropsychological tests from a population-based sample of French oldest old²⁵. Furthermore, for most of these tests, the specific cutoff scores with best sensitivity and specificity for dementia diagnosis remain to be

assessed. As an alternative, Kahle-Wroblewski, et al. have shown that the Mini-Mental State Examination has acceptable sensitivity and specificity in oldest old populations²⁶.

The need for adapted tools

It is not only important to have validated norms for commonly used tests. It should be also necessary to make special efforts to adapt neuropsychological tools to the clinical specificities of such populations. In particular, the multiple sensory impairments justify the development of new tools of assessment, combining verbal and visual modalities and providing the opportunity for clinicians to choose the appropriate test modality according to patients' sensory deficits. Moreover, due to increased fatigability, the duration of the tests to be developed or adapted has to be relatively short.

DEMENTIA IN THE OLDEST OLD

Prevalence and incidence

It is important to underline that aging does not necessarily mean developing neurodegenerative disorders. In most of the studies, the proportion of dementia-free cases and healthy individuals among centenarians is far from marginal²⁷⁻²⁹. However, prevalence rates of dementia in the oldest old are rather high. Inhomogeneous prevalence rates are reported in the studies according to sample selection procedures and methods used in the screening of dementia³⁰⁻³⁷. Nonetheless, the study by Ferri, et al.³⁸ based on the Delphi consensus method³⁸ reports estimates for prevalence of dementia in the American continent from 28.1 to 33.2% and around 25% in Europe for the age group of 85 and over.

Incidence rates of dementia in the oldest old are also controversial in the literature. For most studies, incidence of dementia increases exponentially with age in men and women^{2,39-44}. In the 90+ Study, dementia incidence increases exponentially with age between 65 and 90 and doubles approximately every five years with an incidence of 41% in centenarians^{2,45}. By contrast, in the Monzino 80-plus Study, the largest population-based study conducted in the oldest old, dementia increases linearly. These authors question

the plausibility of an exponential increase in dementia, arguing that if the exponential model was verified, everyone should have dementia around the age 100³⁰. Finally, in the Bronx Aging Study⁴⁰, the increase in incidence slows relatively from 65 to 85 years old.

Risk factors of dementia in the oldest old

Several studies have examined the risk factors for dementia in the oldest old. Besides the major risk factors existing whatever age, some specific factors seem to have slightly different effects in the very old age. Most of these factors are still controversial in the literature. The main factors identified are the following:

Conventional risk factors

As for the younger old, Poon, et al. have shown an effect of age, gender, race, and education on the risk of developing incidence in the Centenarian Study²⁷. Among these factors, education level seems to have a strong impact³¹, with a lower risk of dementia in highly educated individuals, suggesting that the benefit of cognitive reserve⁴⁶ seems to exist throughout the aging process including very old age. Depressive symptomatology⁴⁷, delirium⁴⁸ and multimorbidity⁴⁹ were also associated with incident dementia. Furthermore, the association between family history of dementia and the risk of developing Alzheimer's disease (AD) would be stronger in the younger old than in the oldest old⁵⁰.

Cardiovascular factors

- Diabetes: Diabetes is known to be associated with increased risk of dementia in the younger old. In the Vantaa 85+ Study, diabetes was associated with incident dementia⁵¹. Conversely, in the WISE cohort, diabetes was not associated with increased dementia in the oldest old. The authors explained the absence of association by the reduction of life expectancy of persons presenting both diabetes and cognitive impairment³¹.
- High-density lipoprotein (HDL) cholesterol: As for the younger old, low HDL cholesterol was shown to be associated with cognitive impairment and dementia in the oldest old⁵².

Table 1. Studies providing normative neuropsychological scores for oldest old populations

| Studies | Neuropsychological tests |
|---|---|
| PAQUID Study ²⁵ | Mini Mental State Examination (Folstein, et al., 1975); Benton Visual Retention Test (Benton, 1965); Digit Symbol Substitution Test (Wechsler, 1981); Verbal Fluency test: Isaacs's Set Test (Isaacs and Kennie, 1973); WAIS-III Digit Span Test (Wechsler, 1997); Wechsler Paired-Associates Test (Wechsler, 1945); Wechsler Similarities Test (Wechsler, 1981); Zazzo's Cancellation Task (Zazzo, 1974) |
| Uniform Data Set project ²³ | Mini Mental State Examination (Folstein, et al., 1975); Boston Naming Test (BNT) (30 item-odd numbered) (Kaplan, et al., 1983); Digit Span Forward and Backward; Digit Symbol Coding subtest (Wechsler, 1987); Trail Making Test A and B (Delis, et al., 2001); Verbal Fluency Test: Semantic Fluency (animals and vegetables) (Morris, 1989); Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R); Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) subtests Logical Memory IA and IIA (Wechsler, 2008). |
| Georgia Centenarian Study ²⁰ | Mini Mental State Examination (Folstein, et al., 1975); Behavioral Dyscontrol Scale (Grigsby, et al., 1992; 1996); Fuld Object Memory Evaluation (Fuld, 1981); Severe Impairment Battery (Saxton, et al., 1990) |
| 90+ Study ²¹ | Mini Mental State Examination (Folstein, et al., 1975); 3MS (Teng and Chui, 1987); Boston Naming Test (15-items) (Kaplan, et al., 1978); CERAD Constructions (Morris, et al., 1992); Clock Drawing Test (Freedman, et al., 1994; Rouleau, et al., 1992); Letter Verbal Fluency; Trail Making Test A and B (Delis, et al., 2001); Verbal Fluency test: Category (Animal); WAIS-III Digit Span Test (Wechsler, 1997) |
| Mount Sinai - Alzheimer's disease research center ⁷² | Mini Mental State Examination (Folstein, et al., 1975); Boston Naming Test (15-items) (Kaplan, et al., 1978); CERAD Constructions (Morris, et al., 1992); Trail Making Test A and B (Delis, et al., 2001); Verbal Fluency test: Category (Animal); Word list memory; Word list recall; Word list recognition |
| Cambridge city over-75 cohort ⁷³ | Mini Mental State Examination (Folstein, et al., 1975) |
| Framingham heart study ⁷⁴ | Wide Range Achievement Test-Third Edition (WRAT-III) (Wilkinson, 1993) |

– Hypertension: In the Vantaa 85+ Study, both diabetes and incident strokes were associated with increased probability to develop dementia. On the contrary, a history of hypertension was associated with a low probability to develop dementia⁵¹.

Genetic and inflammatory factors

– APOE: The Apolipoprotein E ϵ 4 allele (APOE4) is a well-established risk factor for AD, whereas the APOE ϵ 2 allele (APOE2) was reported as protective in the younger old. The role of APOE4 is debated in the oldest old. Some studies concluded that APOE4 was a risk factor of dementia in the oldest old as in the younger old^{30,32}, whereas others like the Vantaa 85+ Study reported that the incidence of dementia in carriers of APOE4 was not increased compared to non-carriers⁵³. In the 90+ Study, the authors conclude that APOE4 no longer plays a role in dementia and mortality at very old ages⁵⁴. Regarding

APOE2, it was associated with preserved cognition in the 90+ Study⁵⁵. Surprisingly, in the Monzino 80-plus Study, carriers of the APOE ϵ 2/ ϵ 2 or the APOE ϵ 2/ ϵ 3 presented a higher risk of dementia⁵⁶.

– Inflammatory markers: While in the 90+ Study inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) was associated with increased dementia prevalence and mortality⁵⁷, in the Leiden 85-plus Study, the association between cognitive decline and inflammatory markers was only moderate⁵⁸. However, in both studies the associations tended to be stronger in APOE4 carriers.

Clinical specificities of dementia

Dementia occurring after 85 years is called “very late-onset dementia”. Clinical manifestations as well as the diagnosis procedures of late-onset dementia are highly

controversial. However, we know that AD and mixed dementia are the most common types of dementia in the oldest old³¹. Compared to the younger old, the progression of cognitive decline associated with AD is slower in the cases of late-onset dementia⁵⁹. On the contrary, the decline in functional capacity would be faster after 85 years⁶⁰.

Physiopathology of dementia in the oldest old

The study of the oldest old brains also provides rich lessons. Neuropathological markers of dementia, such as neuritic plaques and neurofibrillary tangles, in oldest old seem to have different clinical consequences⁶¹⁻⁶³. Savva, et al.⁶⁴ autopsied 456 donated brains of five age groups (under 80, up to 94 years, and older). The association between AD neuropathological lesions and diagnosis of dementia before death was stronger in younger old than in the oldest old. More precisely, when comparing persons who died at 75 years to persons who died at 95 years, the presence of neuritic plaques and neurofibrillary tangles was less strongly associated with dementia at age 95. In the same vein, in a large cross-sectional study of 2,014 subjects aged 70 and over at death, Middleton, et al. have shown that even if the risk of clinical AD diagnosis was associated with neurofibrillary tangles for each age group (70-74; 75-84; 85 and above), the strength of the association was weaker among the oldest old⁶⁵. Furthermore, there are no clear differences in the neuropathological damages evidenced in demented and cognitively normal oldest old individuals^{66,67}. According to Haroutunian, et al., the lack of differences in the lesion density between demented and non-demented individuals could be due to a low density of lesions in the brains of oldest old individuals with dementia rather than an augmentation of lesions in the brains of non-demented oldest old⁶¹. In the Cambridge City over-75s Cohort, where a post-mortem study has been conducted, a particularly high prevalence of vascular lesions, including microinfarcts and vascular dementia, was found in the brains of oldest old individuals. Alzheimer-type lesions and cerebrovascular pathology were very common. The greater burden of these lesions and pathologies, but also of Lewy bodies, and hippocampal atrophy, were associated with a higher risk of late-onset dementia, but were not sufficient to define clinical dementia⁶⁸. In an ancillary study of the 90+

Study (i.e. 90+ autopsy study), 137 brain autopsies were performed. Interestingly, the results showed that the subjects with high and low AD neuropathology (neuritic plaques, diffuse plaques, and neurofibrillary tangles) presented a similar cognitive trajectory three years before death⁶⁹. Finally, compared to the younger old, the oldest old seem to have less salient morphometric specificities of AD such as reduced hippocampal volume and cortical grey matter thickness⁷⁰. Taken together, these findings suggest that the underlying physiopathology leading to clinical dementia would be slightly different in the oldest old and the younger old.

CONCLUSIONS

Being the fastest growing segment of the elderly population and exhibiting specific clinical issues, the oldest old individuals cannot be considered either as an anecdotal phenomenon or as a group presenting similar issues as the younger ones. Further researches are necessary in many fields. Defining dementia in the very old people calls for international debate in order to lead to consensual definition. Neuropsychological tools of assessment have to be set up along with validated norms. Better characterizing the impact of social representations is also necessary. The fourth age goes often with representations of "senility" and general reduction of activity so dementia is often perceived as normal. In this context, the oldest old are rarely oriented to specific consultations for memory disorders. Better understanding the neuropathology leading to dementia at very advanced age is also important since outstanding differences seem to exist in this specific group. Undoubtedly, in the next decades, the study of the oldest old, sometimes called the "exceptional survivors"⁷¹, will offer many challenges in the understanding of aging.

REFERENCES

1. Aging NI on. Why Population Aging Matters: A Global Perspective [Internet]. National Institute on Aging. 2011 [accessed 2015 Aug 6]. Available at: <https://www.nia.nih.gov/research/publication/why-population-aging-matters-global-perspective>
2. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia Incidence Continues to Increase with Age in the Oldest Old The 90+ Study. *Ann Neurol*. 2010;67:114-21.
3. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: Prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22: 87-94.
4. Helmer C, Pérès K, Pariente A, et al. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results

- from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26:407-15.
5. Park D, Schwarz N. *Cognitive Aging: A Primer*. Psychology Press. Psychology Press; 2012. p 294.
 6. Exel E van, Gussekloo J, Craen AJM de, et al. Cognitive function in the oldest old: women perform better than men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:29-32.
 7. Johansson B, Hofer SM, Allaire JC, et al. Change in cognitive capabilities in the oldest old: The effects of proximity to death in genetically related individuals over a 6-year period. *Psychol Aging*. 2004;19:145.
 8. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health*. 2008;98:1198-200.
 9. Gardner RC, Valcour V, Yaffe K. Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5:27.
 10. Brumback-Peltz C, Balasubramanian AB, Corrada MM, Kawas CH. Diagnosing dementia in the oldest-old. *Maturitas*. 2011;70: 164-8.
 11. Stek ML, Gussekloo J, Beekman ATF, van Tilburg W, Westendorp RGJ. Prevalence, correlates and recognition of depression in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *J Affect Disord*. 2004;78:193-200.
 12. Rockwood K. Frailty and its definition: A worthy challenge. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1069-70.
 13. Melzer D, Tavakoly B, Winder RE, et al. Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age Ageing*. 2015;44:46-53.
 14. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing aid use among older adults in the United States. *Arch Intern Med*. 2012;172:292-3.
 15. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-85.
 16. Strauss E, Fratiglioni L, Viitanen M, Forsell Y, Winblad B. Morbidity and comorbidity in relation to functional status: A community-based study of the oldest old (90+ years). *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1462-9.
 17. Waidmann TA, Liu K. Disability trends among elderly persons and implications for the future. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2000;55:S298-307.
 18. Berlau DJ, Corrada MM, Peltz CB, Kawas CH. Disability in the oldest-old: Incidence and risk factors in the 90+ Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:159-68.
 19. Mänty M, Ekman A, Thinggaard M, Christensen K, Avlund K. Fatigability in basic indoor mobility in nonagenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1279-85.
 20. Miller LS, Mitchell MB, Woodard JL, et al. Cognitive performance in centenarians and the oldest old: Norms from the Georgia Centenarian Study. *Aging Neuropsychol Cogn*. 2010; 17:575-90.
 21. Whittle C, Corrada MM, Dick M, et al. Neuropsychological data in nondemented oldest old: The 90+ Study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007;29:290-9.
 22. Fine EM, Kramer JH, Lui L-Y, Yaffe K, Group the S of OF (SOF) R. Normative data in women aged 85 and older: Verbal fluency, digit span, and the CVLT-II Short Form. *Clin Neuropsychol*. 2012;26:18-30.
 23. Shirk SD, Mitchell MB, Shaughnessy LW, et al. A web-based normative calculator for the uniform data set (UDS) neuropsychological test battery. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3:32.
 24. Weintraub S, Salmon D, Mercurio N, et al. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): The Neuropsychological Test Battery. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:91-101.
 25. Giulioli C, Meillon C, Gonzalez-Colaço Harmand M, Dartigues J-F, Amieva H. Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest Old From the French Population-Based PAQUID Study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2015. [Epub ahead of print].
 26. Kahle-Wroblewski K, Corrada MM, Li B, Kawas CH. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination for identifying dementia in the oldest-old: the 90+ study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:284-9.
 27. Poon LW, Woodard JL, Miller SL, et al. Understanding dementia prevalence among centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:358-65.
 28. Willcox BJ, He Q, Chen R, et al. Midlife risk factors and healthy survival in men. *JAMA*. 2006;296:2343-50.
 29. Perls T. Dementia-free centenarians. *Exp Gerontol*. 2004;39: 1587-93.
 30. Lucca U, Tettamanti M, Logroschino G, et al. Prevalence of dementia in the oldest old: The Monzino 80-plus population based study. *Alzheimers Dement*. 2015;11:258-70.e3.
 31. Yaffe K, Middleton LE, Lui L, et al. Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women. *Arch Neurol*. 2011;68:631-6.
 32. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*. 2008;71:337-43.
 33. Rodriguez JJJ, Ferri CP, Acosta D, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008;372:464-74.
 34. Tschanz JT, Treiber K, Norton MC, et al. A Population Study of Alzheimer's Disease: Findings From the Cache County Study on Memory, Health, and Aging. *Care Manag J*. 2005;6:107-14.
 35. Strauss E von, Viitanen M, Ronchi DD, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: Findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol*. 1999;56:587-92.
 36. Eby EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and types of dementia in the very old Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 1994;44:1593-600.
 37. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, et al. The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol*. 1991;20:736-48.
 38. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-7.
 39. Peltz CB, Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. Incidence of dementia in oldest-old with amnesic MCI and other cognitive impairments. *Neurology*. 2011;77:1906-12.
 40. Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, et al. Dementia incidence may increase more slowly after age 90 Results from the Bronx Aging Study. *Neurology*. 2005;65:882-6.
 41. Dartigues J-F, Berr C, Helmer C, Letenneur L. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci*. 2002;18:737-43.
 42. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MMB. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001;22:575-80.
 43. Fichter MM, Schröppel H, Meller I. Incidence of dementia in a Munich community sample of the oldest old. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996;246:320-8.
 44. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and alzheimer's disease in elderly community residents of South-Western France. *Int J Epidemiol*. 1994; 23:1256-61.
 45. Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9:709-17.
 46. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8:448-60.
 47. Spira AP, Rebok GW, Stone KL, Kramer JH, Yaffe K. Depressive Symptoms in Oldest-Old Women: Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:1006-15.
 48. Davis DHJ, Terrera GM, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012;135:2809-16.
 49. Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology*. 2015;85:535-42.
 50. Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB. Familial patterns of risk in very late-onset Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:190-7.
 51. Rastas S, Pirttilä T, Mattila K, et al. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years: Prospective population-based study. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1-7.
 52. van Exel E, de Craen AJM, Gussekloo J, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol*. 2002;51:716-21.
 53. Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, et al. APOE epsilon4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology*. 2000;54:412-5.
 54. Corrada MM, Paganini-Hill A, Berlau DJ, Kawas CH. Apolipoprotein E genotype, dementia, and mortality in the oldest old: The 90+ Study. *Alzheimers Dement*. 2013;9:12-8.
 55. Berlau DJ, Corrada MM, Head E, Kawas CH. APOE ε2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest-old. *Neurology*. 2009;72:829.
 56. Lucca U, Recchia A, Tettamanti M, et al. APOE genotype and the risk of dementia in the oldest-old: The Monzino 80-plus study. *Alzheimers Dement*. 2013;9:P614.
 57. Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH. Elevated C-reactive protein levels are associated with prevalent dementia in the oldest-old. *Alzheimers Dement*. 2009;5:318-23.

58. Schram MT, Euser SM, de Craen AJM, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:708-16.
59. Holland D, Desikan RS, Dale AM, McEvoy LK, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Rates of Decline in Alzheimer Disease Decrease with Age. *PLoS One.* 2012; 7:e42325.
60. Nourhashémi F, Gillette-Guyonnet S, Rolland Y, Cantet C, Hein C, Vellas B. Alzheimer's disease progression in the oldest old compared to younger elderly patient: data from the REALFR study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24:149-55.
61. Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J, et al. Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Arch Neurol.* 2008;65:1211-7.
62. Silver MH, Newell K, Brady C, Hedley-White ET, Perls TT. Distinguishing between neurodegenerative disease and disease-free aging: correlating neuropsychological evaluations and neuropathological studies in centenarians. *Psychosom Med.* 2002; 64:493-501.
63. Giannakopoulos P, Hof PR, Vallet PG, Giannakopoulos AS, Charney Y, Bouras C. Quantitative analysis of neuropathologic changes in the cerebral cortex of centenarians. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1995;19:577-92.
64. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, Neuropathology, and Dementia. *N Engl J Med.* 2009;360:2302-9.
65. Middleton LE, Grinberg LT, Miller B, Kawas C, Yaffe K. Neuropathologic features associated with Alzheimer disease diagnosis: Age matters. *Neurology.* 2011;77:1737.
66. Camsari GB, Graff-Radford N, Petersen R, et al. The neuropathology of patients with dementia and non-dementia in the oldest-old. *Neurology.* 2015;84(Suppl):P2.176.
67. Snowdon DA, Nun Study. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med.* 2003;139:450-4.
68. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis.* 2009;18:645-58.
69. Balasubramanian AB, Kawas CH, Peltz CB, Brookmeyer R, Corrada MM. Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology.* 2012;79:915-21.
70. Stricker NH, Chang Y-L, Fennema-Notestine C, et al. Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;77:713-21.
71. Willcox BJ, Willcox DC, Ferrucci L. Secrets of healthy aging and longevity from exceptional survivors around the globe: lessons from octogenarians to supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:1181-5.
72. Beeri MS, Schmeidler J, Sano M, et al. Age, gender, and education norms on the CERAD neuropsychological battery in the oldest old. *Neurology.* 2006;67:1006-10.
73. Dufouil C, Clayton D, Brayne C, et al. Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. Mini-Mental State Examination. *Neurology.* 2000;55:1609-13.
74. Miller IN, Himali JJ, Beiser AS, et al. Normative Data for the Cognitively Intact Oldest-Old: The Framingham Heart Study. *Exp Aging Res.* 2015;41:386-409.

*ARTICLE 2 : ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DES SUJETS TRÈS ÂGÉS :
PROBLÉMATIQUES ET ENJEUX*

Giulioli, C., & Amieva, H. (2016). *Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou oldest old : problématiques et enjeux.* *Revue de neuropsychologie*, Volume 8(3), 158-160.

Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou *oldest old* : problématiques et enjeux

Neuropsychological assessment in the oldest old: current issues and challenges

Pour citer cet article : Giuliani C, Amieva H. Évaluation neuropsychologique des sujets très âgés ou *oldest old* : problématiques et enjeux. *Rev Neuropsychol* 2016 ; 8 (3) : 158-60 doi:10.1684/nrp.2016.0389

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par UNIVERSITE DE BORDEAUX BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE le 05/12/2016

■ Problématique générale des sujets très âgés ou *oldest old*

Alors qu'atteindre l'âge de 85 ans était encore exceptionnel par le passé, ce phénomène est de moins en moins marginal et se trouve au cœur des problématiques sociétales. La proportion de personnes très âgées augmente de façon considérable à travers le monde. Ainsi, le nombre de personnes âgées de 100 ans et plus a doublé chaque décennie depuis 1950 dans les pays plus développés [1]. En 2013, 14 % de la population âgée avait 80 ans ou plus, et, selon les estimations, cette proportion devrait atteindre 19 % en 2050, soit une personne sur cinq environ [2].

L'augmentation exponentielle de cette tranche de la population est expliquée par deux phénomènes. Le premier est lié à l'amélioration des conditions de vie en général, lesquelles, associées aux progrès de la médecine moderne contribuent à l'accroissement de l'espérance de vie. Le deuxième est lié au *baby-boom* des années 1940 ; nombreux, les *baby-boomers* vieillissent et, ceux qui survivront, atteindront d'ici une dizaine d'années des âges très avancés. Depuis la fin des années 1980, les démographes ont proposé le terme de *oldest old* pour désigner cette population qui, du fait de cette augmentation, pesait de plus en plus dans le système de santé aux États-Unis.

En neuropsychologie, il est aujourd'hui largement établi que l'âge est le principal facteur de risque de développer une démence [3, 4]. Avec une prévalence de la démence de 25 % chez les 85 ans et plus [5, 6], les sujets très âgés représentent une population à haut risque de démence. Pourtant, quatre malades sur cinq ne bénéficient pas des procédures diagnostiques recommandées [7]. Ces procédures impliquent notamment un bilan neuropsychologique. Or, en raison de leur état de santé global, il semble inapproprié de préconiser la même évaluation neuropsychologique que celle proposée aux sujets âgés plus jeunes.

■ Limites et enjeux de l'évaluation neuropsychologique chez les *oldest old*

Il existe un manque évident d'outils et de normes adaptés à cette population. Avec le poids des spécificités cliniques des *oldest old* telles que la présence de nombreuses comorbidités comme le diabète, l'insuffisance cardiaque ou le cancer [8], la présence fréquente d'un syndrome douloureux chronique [9], la plurimédication [10], les déficits sensoriels (auditifs et/ou visuels), sans oublier la grande fatigabilité de ces sujets, l'évaluation neuropsychologique peut s'avérer particulièrement complexe dans la mesure où toutes ces conditions ont une influence connue sur les performances cognitives.

Dans ce contexte, comment peut-on adapter l'évaluation neuropsychologique aux *oldest old* ? Les nombreuses sources de variabilité des performances cognitives de cette population nous amène à questionner la notion de normalité dans le quatrième âge. S'il existe un grand nombre d'articles proposant des normes, ceux présentant des normes pour les personnes de 85 ans et plus sont beaucoup plus rares. En outre, les caractéristiques des échantillons sur lesquels s'appuient ces études doivent être considérées avec précaution. Par commodité de recrutement, les échantillons d'étude de ces sujets très âgés et de fait, difficiles à recruter, sont souvent constitués de sujets de haut niveau socioculturel, comme dans la 90+ Study [11], diminuant la représentativité de cette population et la possibilité de généraliser les résultats à l'ensemble de la population des 90 ans et plus. Pour ce qui est des normes pour la population âgée française, notons que l'étude épidémiologique PAQUID a permis de publier des scores normatifs pour sept tests neuropsychologiques couramment utilisés (MMSE, test des codes de Wechsler, set test de fluence verbale sémantique d'Isaacs, test de barrage de Zazzo, test de rétention visuelle de Benton et

test des similitudes de la WAIS) établis pour une population âgée de 85 ans et plus [12].

Il est important également de souligner que pour la plupart des tests neuropsychologiques habituellement utilisés dans l'évaluation des sujets âgés, les valeurs-seuils (associées à la meilleure spécificité et sensibilité pour le diagnostic de démence) restent à déterminer pour la population des *oldest old*.

Au-delà de la normalisation des tests existants pour cette tranche de la population, il serait également judicieux d'adapter les outils neuropsychologiques aux spécificités cliniques des *oldest old*. En particulier, les atteintes sensorielles justifient le développement de nouveaux outils combinant à la fois des modalités verbales et visuelles ou la présentation optimisée d'un matériel visuel (agrandissement des caractères, augmentation des contrastes. . .). Enfin, dans un contexte de grande fatigabilité, la durée des tests doit être diminuée au maximum. Ainsi, un des challenges de la neuropsychologie dans les années à venir sera de mettre au point de nouveaux outils tenant compte de l'ensemble des spécificités de cette population et de développer des études permettant de valider et de normer correctement ces outils.

Il en est de même pour ce qui est de l'évaluation de la dépendance. Le diagnostic de démence implique la mise en évidence d'une perte d'autonomie. Or, comment objectiver une restriction fonctionnelle significative chez un sujet de 95 ans qui ne fait plus un grand nombre d'activités qu'il avait l'habitude de faire, pour de multiples raisons, non seulement cognitives, mais aussi physiques, sensorielles, culturelles et/ou sociales ? Cette diminution des activités est-elle suffisante pour étayer un diagnostic de démence ou est-elle le seul reflet d'une diminution des capacités globales de la personne inhérente à un processus de vieillissement très avancé ? Il s'agit là d'une question particulièrement complexe interrogeant le concept même de dépendance.

■ Enjeux du diagnostic de démence chez les *oldest old*

Alors qu'un quart des personnes âgées de 80 ans et plus souffre de démence, encore très peu de travaux se sont portés sur la spécificité de la démence chez les *oldest old*. Bien que l'estimation de l'incidence de la démence soit encore discutée, on sait qu'elle augmente avec l'âge [3, 6]. Selon l'étude de Corrada *et al.*, l'incidence de la démence dans le très grand âge serait multipliée par deux tous les cinq ans.

Les procédures diagnostiques de la démence sont encore très controversées. Cependant, nous savons que la maladie d'Alzheimer et la démence mixte sont les formes les plus courantes de démence chez les *oldest old* [13, 14]. De plus, dans la maladie d'Alzheimer, le déclin cognitif serait ralenti dans cette population [15] alors même que le

déclin des capacités fonctionnelles serait lui accéléré après 85 ans [16].

Par ailleurs, les marqueurs neuropathologiques tels que les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire chez les *oldest old* semblent avoir des répercussions sur le plan clinique différentes de ce qui est rapporté chez des sujets plus jeunes. Selon l'étude de Stricker *et al.* [17] menée sur 230 patients, les *oldest old* semblent présenter des spécificités morphométriques de la maladie d'Alzheimer telles que la réduction du volume hippocampique et la diminution de l'épaisseur de la matière grise moins saillantes que les plus jeunes. D'autre part, dans une large étude menée par Savva *et al.* (2009) [18] et basée sur l'analyse anatomopathologique de 456 cerveaux de cinq groupes d'âge, les auteurs ont montré une association entre le diagnostic de démence et les lésions neuropathologiques fortement diminuée chez les *oldest old* par rapport aux sujets plus jeunes. Ainsi, l'expression clinique de la démence chez les *oldest old* serait conditionnée par une moindre densité lésionnelle en termes de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires que chez des sujets plus jeunes [18].

Ces deux études laissent à penser que de nombreuses recherches doivent encore être menées à la fois afin de mieux comprendre l'étiopathogénie de la démence dans les âges très avancés, mais également afin de définir précisément les caractéristiques de la démence chez les très âgés et identifier les biomarqueurs exploitables dans le cadre d'une procédure diagnostique.

■ Conclusion

Les *oldest old* représentent à ce jour le segment de la population qui augmente le plus à travers le monde. L'évaluation neuropsychologique de ces sujets très âgés ne peut donc plus être considérée comme un phénomène anecdotique, et, en raison de leurs nombreuses spécificités cliniques, elle ne peut se contenter de reposer sur l'utilisation d'outils mis au point et validés sur des populations de sujets âgés plus jeunes. Il est donc important de développer la recherche en neuropsychologie sur les *oldest old* afin de mettre à la disposition des cliniciens des outils adaptés et normés et d'approfondir la compréhension des processus neuropathologiques en jeu chez les *oldest old*. À défaut, une proportion non négligeable de la population âgée – qui atteindra dans les années à venir plus d'un tiers de la population âgée – se verra privée de procédures d'évaluation adaptées, un état de fait qui n'est pas acceptable. Ces exceptionnels survivants nous réservent encore de nombreux challenges à relever pour comprendre le vieillissement. ■

Liens d'intérêts

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

Références

1. National Institute on Aging. *Why population aging matters: a global perspective. National Institute on Aging, 15-août-2011*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.nia.nih.gov/research/publication/why-population-aging-matters-global-perspective>. [Consulté le : 06 août 2015].
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2013*. New York : United Nations publication, 2013. pp. 31-41. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>. [Consulté le : 10 décembre 2015].
3. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ Study. *Ann Neurol* 2010;67:114-21.
4. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:87-94.
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
6. Lucca U, Tettamanti M, Logroschino G, et al. Prevalence of dementia in the oldest old: the Monzino 80-plus population based study. *Alzheimers Dement* 2015;11:258-70.
7. Helmer C, Pérès K, Pariente A, et al. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:407-15.
8. Marengoni A, Winblad B, Karp A, et al. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health* 2008;98:1198-200.
9. Jakobsson U, Hallberg IR, Westergren A. Overall and health related quality of life among the oldest old in pain. *Qual Life Res* 2004;13:125-36.
10. Melzer D, Tavakoly B, Winder RE, et al. Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age Ageing* 2015;44:46-53.
11. Balasubramanian AB, Kawas CH, Peltz CB, et al. Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology* 2012;79:915-21.
12. Giulioli C, Meillon C, Gonzalez-Colaço Harmand M, et al. Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study. *Arch Clin Neuropsychol* 2016;31:58-65.
13. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis* 2009;18:645-58.
14. Yaffe K, Middleton LE, Lui LY, et al. Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women. *Arch Neurol* 2011;68:631-6.
15. Holland D, Desikan RS, Dale AM, et al. Rates of decline in Alzheimer's disease decrease with age. *PLoS ONE* 2012;7:e42325.
16. Nourhashémi F, Gillette-Guyonnet S, Rolland Y, et al. Alzheimer's disease progression in the oldest old compared to younger elderly patient: data from the REAL.FR study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:149-55.
17. Stricker NH, Chang YL, Fennema-Notestine C, et al. Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:713-21.
18. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, et al. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009;360:2302-9.

B. RESUME ARTICLE 3

Article 3 : Normes pour sept tests neuropsychologiques chez les sujets très âgés : données de la cohorte PAQUID

Giulioli, C., Meillon, C., Harmand, M. G.-C., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2015). Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study. *Arch Clin Neuropsychol*, 31:58-65.

Dans la pratique clinique, pour la majorité des tests neuropsychologiques, y compris les plus couramment utilisés, il existe un manque patent de normes pour les personnes âgées de 85 ans et plus. La plupart des études proposant des scores normatifs pour les âgés excluent les personnes très âgées ou s'appuient sur des échantillons très restreints de personnes de cette catégorie d'âge. Le manque de données normatives contraint les cliniciens à utiliser soit des normes établies à partir de sujets plus jeunes, soit des normes obsolètes, soit des normes établies dans des contextes socio-culturels différents de celui des patients pour lesquels ces normes sont utilisées.

Avec l'effet important de l'âge sur les performances cognitives, l'utilisation de normes construites sur une population de sujets plus jeunes expose, par exemple, à un risque de sur-diagnostic de la démence.

Dans le même temps, l'utilisation de normes non actualisées conduit à un sous-diagnostic de démence. En effet, plusieurs études ont montré une amélioration des capacités cognitives de génération en génération signifiant ainsi que les sujets âgés d'aujourd'hui présentent de meilleures performances cognitives que les personnes de même âge appartenant aux générations antérieures notamment grâce à l'amélioration générale des conditions de vie. Ce phénomène est appelé « effet de cohorte » ou encore « effet Flynn » (Dickinson & Hiscock, 2011 ; Trahan, Stuebing, Fletcher, & Hiscock, 2014).

Enfin, les quelques études qui ont proposé des normes spécifiques pour les sujets très âgés portent principalement sur des populations anglophones issues de milieux socio-économiques et culturels généralement élevés ou pour ce qui est d'autres études incluant des sujets déments. Ces normes sont difficilement généralisables en raison des effets évidents de sélection des échantillons. L'étude PAQUID a l'avantage d'être une cohorte prospective en population composée de sujets âgés suivis par des psychologues dans les départements de la Gironde et de la Dordogne et ayant bénéficié tous les deux ou trois ans d'une évaluation comprenant notamment une batterie de tests neuropsychologiques.

L'objectif de cette étude a été d'établir des normes pour sept tests neuropsychologiques couramment utilisés en pratique clinique :

- Le MMSE (Folstein et al., 1975), une échelle composite qui permet d'évaluer de façon standardisée les performances cognitives globales du sujet. Il est constitué de 30 items explorant l'orientation spatio-temporelle, la mémoire immédiate, la mémoire différée, le calcul mental, le langage et les capacités visuo-constructives. Le score varie de 0 à 30.

- Le test de rétention visuelle de Benton en reconnaissance (Benton, 1965) évalue la mémoire de travail visuelle. La forme à choix multiple (forme F) est composée de 15 cartes *stimuli* représentant des figures géométriques et 15 cartes à choix multiple. Une carte *stimulus* est présentée au sujet pendant 10 secondes. Le sujet doit ensuite reconnaître la figure parmi un choix de quatre possibilités. Un point est accordé pour chaque figure correctement identifiée. Le score total varie de 0 à 15.
- Le set test d'Isaacs (Isaacs & Kennie, 1973) évalue la fluidité verbale catégorielle. Il mesure la capacité du sujet à générer successivement des listes de mots appartenant à quatre catégories sémantiques (animaux, fruits, couleurs, villes) en 60 secondes. Dans la version originale, le nombre de mots donnés était limité à 10 dans chaque catégorie. Néanmoins, il existe un effet plafond massif. Pour cette raison, dans la cohorte PAQUID, tous les mots cités en une minute ont été recueillis. Nous avons considéré les nombres totaux de mots cités à 15 et à 60 secondes.
- Le sous-test des codes de la WAIS (Wechsler, 1981) est un test de raisonnement logique faisant appel aux mécanismes attentionnels. Il se présente sous la forme d'une table de correspondance entre neuf chiffres et neuf symboles. Sous cette table, des lignes de chiffres et de cases vides sont présentées. En se servant du modèle qui figure sur le haut de la page, le sujet doit compléter le plus de cases possibles, en écrivant sous chaque chiffre proposé, le symbole correspondant. Le score total est le nombre de cases correctement remplies en 90 secondes.
- Le test de barrage de Zazzo (barrage simple, version en 8 lignes) (Zazzo, 1974) sollicite l'attention sélective. Il est composé de 40 lignes de signes cibles et de distracteurs distribués de façon aléatoire. Le signe cible est présenté en haut de la feuille. Il est demandé au sujet de barrer ligne après ligne tous les signes cibles rencontrés, le plus rapidement possible. Cette version en 8 lignes a été utilisée dans cette étude (Amieva, Rouch-Leroy, Letenneur, Dartigues, & Fabrigoule, 2004). Le temps est recueilli toutes les quatre lignes. Deux indicateurs de performances ont été examinés : le nombre total de signes correctement barrés (sur 29 signes cibles) et le temps pour compléter le test.
- Le test des paires associées de Wechsler (Wechsler, 1945) est un sous-test de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler III. Il implique la mémoire épisodique verbale. L'examineur lit à voix haute dix paires de mots. Après la lecture de la liste, le premier mot de chaque paire est donné. Le sujet doit alors rappeler le second mot. Six paires faciles sont liées sémantiquement (ex. : nord - sud) et quatre sont plus difficiles (ex. : accident - obscurité). Les paires les plus faciles sont cotées sur 0,5 points et les plus difficiles sur 1 point. Trois essais successifs sont proposés et chaque score varie de 0 à 7.
- Le test des similitudes de Wechsler (Wechsler, 1981) fait appel à la pensée abstraite verbale. Le sujet doit déterminer ce qu'il y a de commun entre deux items énoncés par l'examineur. Seules les cinq premières paires ont été administrées. Pour chaque paire d'items, la cotation dépend du degré de conceptualisation reflété par la réponse. Deux points sont donnés lorsque la réponse reflète une généralisation abstraite entre les deux

items et un point lorsque la réponse porte sur un attribut commun aux deux items. Le score varie de 0 à 10.

Ces normes ont été établies à partir d'un échantillon de 283 sujets âgés de 85 ans et plus suivis dans le cadre du suivi à 20 ans de l'étude PAQUID. Les sujets présentant des caractéristiques pouvant influencer de manière drastique les performances aux tests ont été exclus dans cette étude (les sujets diagnostiqués déments ($n = 176$) ; ceux présentant des troubles visuels ($n = 4$) ou auditifs majeurs ($n = 14$) et ceux confinés au lit ($n = 4$)).

Les caractéristiques sociodémographiques des participants ont été comparées à celles des sujets exclus à l'aide de tests de T de Student (variables quantitatives) et de chi-deux (variables qualitatives). Les effets de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation ont été évalués par des régressions linéaires. Deux groupes d'âge ont été établis selon l'âge médian (85-88 ans et >88 ans). Deux groupes de niveau d'éducation ont été considérés : sans diplôme ou ayant un Certificat d'Études Primaires (CEP) et les personnes ayant un niveau plus élevé ce qui répond à trois critères. Plusieurs raisons justifient ce choix. Tout d'abord, les sujets très âgés de notre échantillon ont grandi dans le contexte de la Seconde Guerre Mondiale où l'accès à l'éducation était limité. Deuxièmement, le CEP est le niveau d'étude le plus discriminant dans cette population pour le risque de démence (Letenneur et al., 1999). Enfin, ce choix nous a permis de stratifier notre échantillon en deux groupes de taille relativement similaire ($n = 178$ pour \leq CEP et $n = 105$ pour $>$ CEP).

Les 283 sujets inclus, âgés en moyenne de 89,2 ans (écart type = 3,1), étaient significativement plus jeunes ($p < 0,0001$), avaient un plus haut niveau d'éducation ($p < 0,0001$), étaient moins dépendants ($p < 0,0001$), présentaient un score moyen au MMSE meilleur ($p < 0,0001$) et étaient plus fréquemment des hommes ($p = 0,0040$) comparés aux sujets exclus des normes.

Comme attendu, les résultats ont montré que l'âge et l'éducation étaient significativement associés aux différentes performances neuropsychologiques à chaque test excepté pour le test des similitudes de Wechsler qui n'était pas associé à l'âge. Ce résultat est concordant avec les nombreuses études antérieures montrant une moindre altération des connaissances sémantiques avec l'intelligence cristallisée dans le vieillissement. Aucune différence significative selon le genre n'a pu être identifiée. Les scores normatifs ainsi proposés ont pu être stratifiés selon les deux groupes d'âge (85-87 et 88 et plus) et selon les deux niveaux d'éducation. De plus, les normes sont présentées par percentiles pour faciliter leur lecture et leur utilisation. Les percentiles sont adaptés pour les données qui ne suivent pas une distribution normale et permettent de situer les performances d'un sujet par rapport à un échantillon de sujets normaux. Les indicateurs reportés sont alors les 5^{ème}, 10^{ème}, 25^{ème}, 50^{ème} et 75^{ème} percentiles. Un document traduit en français présentant les normes a été diffusé afin de faciliter leur usage auprès des cliniciens (ci-dessous).

La principale limite de cette étude repose sur la taille de l'échantillon dont certains sous-groupes présentent un effectif limité. Cependant, ces normes s'appuient sur des sujets issus d'une cohorte en population dans laquelle la procédure d'identification et de diagnostic des sujets déments permet de garantir l'exclusion de ceux-ci.

En conclusion, des normes portant sur sept tests neuropsychologiques très largement utilisés dans l'évaluation neuropsychologique des sujets âgés et permettant de balayer un grand nombre de fonctions cognitives (altération globale, mémoire épisodique verbale,

mémoire de travail visuelle, fluence verbale, abstraction, attention sélective) sont présentées dans cet article. Cette étude permet de proposer aux cliniciens une aide dans l'évaluation des performances cognitives des sujets âgés de 85 ans et plus, au travers des normes actualisées et adaptées à cette population. Elles devraient permettre de contribuer concrètement à l'amélioration du diagnostic et à l'accompagnement de cette population spécifique de sujets très âgés.

Article 3 : Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study

Giulioli, C., Meillon, C., Harmand, M. G.-C., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2015). Normative scores for standard neuropsychological tests in the oldest old from the French population-based PAQUID study. *Arch Clin Neuropsychol*, 31:58-65.

Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest Old From the French Population-Based PAQUID Study

Caroline Giuliani*, Céline Meillon, Magali Gonzalez-Colaço Harmand, Jean-François Dartigues, Hélène Amieva

INSERM U897 "Epidemiology and Biostatistics", University of Bordeaux, Bordeaux, France

*Corresponding author at: INSERM U897 "Epidemiology and Biostatistics", University of Bordeaux, Bordeaux F-33076, France. Tel.: +33-5-575-71173; fax: +33-5-575-71486.

E-mail address: caroline.giuliani@isped.u-bordeaux2.fr (C. Giuliani).

Accepted 21 August 2015

Abstract

There is an obvious lack of validated norms for elderly persons aged 85 and older for the large majority of the neuropsychological tests used in clinical practice. Yet this range of "oldest-old" individuals drastically increases worldwide and is the more likely to develop dementia. Providing clinicians validated and updated norms to accurately evaluate cognitive functioning in this population is an important issue in geriatrics. This study provides normative scores for 7 neuropsychological tests commonly used in clinical practice. Data were collected in a sample of 283 subjects aged 85 and older, included in the PAQUID study, a population-based cohort conducted in France. Normative scores were calculated according to 2 age ranges and 2 educational levels, and are presented in percentiles. The norms provided in the present study involve 7 tests that are widely used in the neuropsychological assessment of geriatrics populations and should be of help for clinicians.

Keywords: Oldest-old; Normative data; Neuropsychological tests

Introduction

The proportion of individuals aged 80 and above often called "oldest old" is increasing dramatically worldwide with huge repercussions on public health. In 2013, 14% of elderly population is 80 and older, and this proportion is expected to reach 19% in 2050 and 28% in 2100 (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2013). By the end of the century, there could be 830 million people aged 80 and over. In developed countries, the proportion of oldest old will peak in 2050 with over 10% of the whole population (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2013).

With age being the strongest risk factor of dementia among the elderly people (e.g., Corrada, Brookmeyer, Paganini-Hill, Berlau, & Kawas, 2010; Helmer, Pasquier, & Dartigues, 2006), the oldest old are the more likely to develop Alzheimer's disease. Indeed, the prevalence of dementia is over 30% in the 85 and older age group (Helmer et al., 2006). Furthermore, beyond 80, four of five demented persons do not have access to recommended diagnosis procedures (Helmer et al., 2008). Such diagnosis procedures involve a neuropsychological assessment. However, there is an obvious lack of tools and norms adapted to this specific population. Most of the studies having computed normative scores for elderly population either excluded persons above 85 (e.g., Grigoletto, Zappala, Anderson, & Lebowitz, 1999; Ostrosky-Solis, Ardila, & Rosselli, 1999; Rossetti, Lacritz, Cullum, & Weiner, 2011) or presented a weak number of participants in that age category (e.g., Bleecker, Bolla-Wilson, Kawas, & Agnew, 1988; Ishizaki et al., 1998; Lechevallier-Michel, Frabrigoule, Lafont, Letenneur, & Dartigues, 2004).

The lack of normative data specifically set up for oldest-old population leads clinicians to use either norms established in samples of younger elderly or obsolete norms provided by dated publications. With the strong effect of age on cognitive performances, the use of norms for elderly individuals of younger age would lead to overdiagnose cognitive impairment. On the other

hand, the use of obsolete norms should probably lead to underdiagnose dementia. Indeed, several studies have shown an improvement of general cognitive capacities across generations (Dickinson & Hiscock, 2011; Lynn & Hampson, 1986; Trahan, Stuebing, Fletcher, & Hiscock, 2014), which means that at the same age, elderly individuals have better performances nowadays than they used to have several decades ago due to general improvement of environmental conditions. This phenomenon is known as “cohort effect” or “Flynn effect.”

Scarce studies have provided norms for the oldest-old population. In the 90+ Study, authors have established normative data for various neuropsychological tests such as the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) and the California Verbal Learning Test-II Short Form (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000; Whittle et al., 2007). In this study, norms were based on a particular population. The participants were residents of “Leisure World,” a retirement community in California. Leisure world’s population is generally a highly educated population with high socioeconomic status. In the Georgia Centenarian Study, Miller and colleagues (2010) and Rahman-Filipiak and colleagues (2014) provided norms for the MMSE (Folstein et al., 1975), the Severe Impairment Battery (Panisset, Roudier, Saxton, & Boller, 1994), the Behavioral Dyscontrol Scale (Grigsby & Kaye, 1996), and the Fuld Object Memory Evaluation (Fuld, 1981) from a sample of centenarians and octogenarians. However, in this study, participants with dementia were not excluded from the study sample. Therefore, the scores, including both normal and pathological scores, show a huge variability. The Cambridge City over-75s Cohort (Dufouil et al. 2000) provided MMSE (Folstein et al., 1975) norms in the oldest old. This study included participants aged 75 and older followed-up for 9 years who were geographically and socially representative of general practitioners’ patients of Cambridge area. The study modeled the evolution of MMSE scores across three age categories including the category of 85 and older. Finally, based on a sample of cognitively normal volunteers recruited in Alzheimer’s Disease Centers, Weintraub and colleagues (2009) provided demographically calibrated data for several tests from the Uniform Data Set.

Therefore, even if these studies have provided norms, the results can be hardly generalized due to the sampling selection. The PAQUID cohort is a French prospective population-based study started in 1989. With its still ongoing follow-up, the sample now consists exclusively of participants aged 85 and older. Therefore, we took advantage of the PAQUID cohort to compute norms on several neuropsychological tests for the oldest old.

The aim of this study is to establish norms for seven commonly used tests providing various measures of global cognitive efficiency, visual working memory, verbal fluency, psychomotor speed, selective attention, episodic memory, and abstract verbal reasoning. The tests are the following: MMSE, Benton Visual Retention Test (BVRT), Isaacs’ Set Test (IST), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Zazzo’s Cancellation Task (short 8-line version) (ZCT), Wechsler Paired-Associates Test (WPAT), and Wechsler Similarities Test (WST). The article presents the normative data according to age and education. The indicators reported are the 5th, 10th, 25th, 50th, and 75th percentiles.

Methods

Sample

The PAQUID study (Personnes âgées QUID) is a large French prospective population-based study on functional and brain aging conducted in 75 districts of southwestern France. The baseline sample consisted of 3,777 participants living at home and aged 65 and older. The sample was representative of the general population in terms of age and gender. The detailed methodology has been previously published (Dartigues et al., 1991).

After the baseline visit, the participants had follow-up visits every 2 or 3 years performed at home by trained psychologists. The interviews consisted of a standardized questionnaire including sociodemographics, living conditions, social network, subjective and objective health measures, personal medical history, and sensory deficits. Functional restriction was evaluated by Instrumental Activities of Daily Living (Lawton & Brody, 1969) scales. Depressive symptomatology was assessed by the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Fuhrer & Rouillon, 1989).

Following the interview, the psychologists completed the DSM-III-R criteria (American Psychiatric Association, 1987) for dementia. Participants suspected to have dementia were visited by a geriatrician or neurologist who confirmed the diagnosis and specified the etiology according to current international diagnostic criteria.

At the 20-year follow-up, the sample was composed of 505 participants. For the present study, participants diagnosed as suffering dementia ($n = 176$), those with major visual deficits ($n = 4$), those with major hearing impairment ($n = 28$), those who were institutionalized ($n = 14$), and those confined to bed ($n = 4$) were excluded from the study sample. Finally, the study sample was of 283 participants (see Fig. 1).

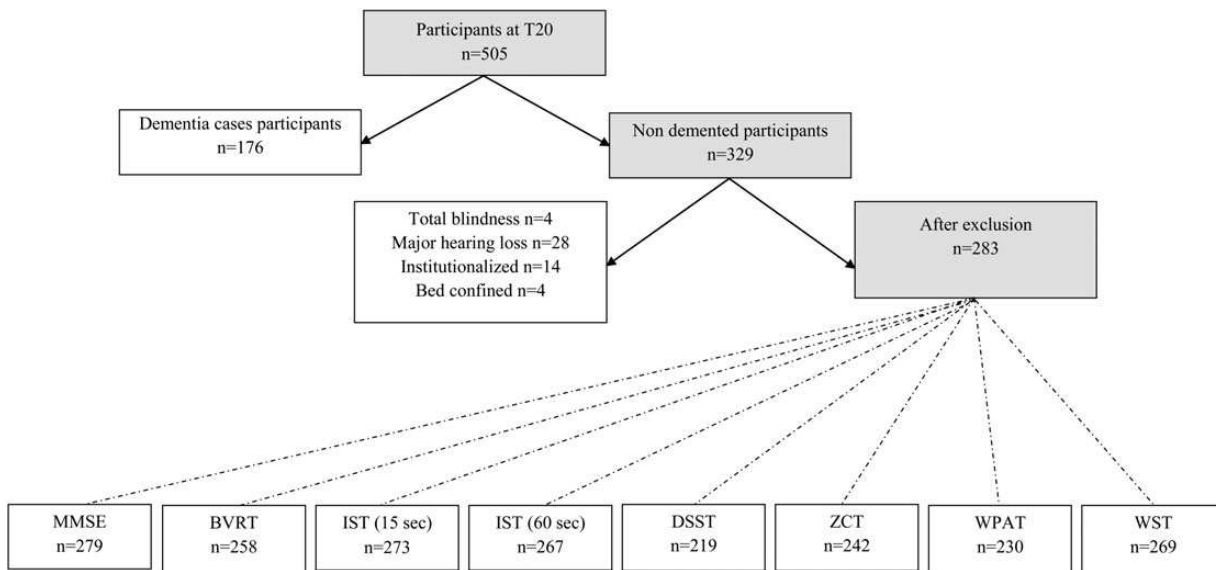


Fig. 1. Flow chart: Study sample for the norms of the different tests (MMSE, BVRT, IST, DSST, ZCT, WPAT, and WST) in the PAQUID cohort at 20-year follow-up. *Note:* MMSE = Mini-Mental State Examination; BVRT = Benton Visual Retention Test; IST = Isaacs' Set Test; DSST = Digit Symbol Substitution Test; ZCT = Zazzo's Cancellation Task (short 8-line version); WPAT = Wechsler Paired-Associates Test; WST = Wechsler Similarities Test.

Measures

The tests administered to participants at the 20-year follow-up of the PAQUID cohort were as follows.

Mini-Mental State Examination. MMSE is a standardized composite scale evaluating global cognitive performances. The 30 items explore orientation in time and space, immediate memory, delayed memory, mental calculation, language, and visual-constructive abilities. Total score varies from 0 to 30 (Folstein et al., 1975).

Benton Visual Retention Test. BVRT assesses visual working memory. The multichoice form (Form F) consists of 15 stimuli cards displaying geometric figures and 15 multichoice cards. A stimulus card is presented during 10 s. Then, the patient has to recognize the initial figure among a choice of four possibilities. One point is given for each correct identified figure. Total score varies from 0 to 15 (Benton, 1965).

Isaacs' Set Test. IST is a categorical verbal fluency test. It assesses the capacity to generate lists of words in four semantic categories (animals, fruits, colors, and cities) in 60 s. According to the original version, the maximum number of words recorded was limited to 10 by category. A massive ceiling effect was observed in normal subjects. For this reason, in the PAQUID cohort, all the words were recorded during 1 min. The score consists of the sum of the words generated at 15 and 60 s for the four categories (Isaacs & Kennie, 1973).

Digit Symbol Substitution Test. DSST is a subtest of the WAIS scale. A table of nine digits corresponding with nine symbols is presented. Under this table, empty boxes displaying digits have to be completed according to the model. The score consists of the number of boxes correctly completed in 90 s (Wechsler, 1981).

Zazzo's Cancellation Task (short 8-line version). ZCT is a cancellation task consisting of 40 lines of target and distractor signs. The target sign is presented at the top of the page. The subject is asked to cross out all the target signs as fast as possible. The shortened version displaying only the first eight lines was used in this study (Amieva, Rouch-Leroyer, Letenneur, Dartigues, & Fabrigoule, 2004). Scores are the number of correctly crossed out targets (maximum: 29) and the time spent to complete the task (Zazzo, 1974).

Wechsler Paired-Associates Test. WPAT is a subtest of the Wechsler memory scale III. It involves verbal episodic memory. The examiner reads aloud 10 word pairs. After reading the list, the first word of each pair is given. The subject is asked to provide the

second word. Six word pairs are easy to associate (e.g., north–south) and four are more difficult (e.g., coleslaw–feather). 0.5 point is attributed to each easy pair retrieved and 1 point is attributed to the more difficult ones. Three successive trials are performed; each of them varies from 0 to 7 (Wechsler, 1945).

Wechsler Similarities Test. WST is an abstract verbal thinking test. The subject is asked to explain in what way two things are alike. Only the first five pairs were administered. Two points are given for an abstract generalization and one point for a common concrete attribute. The score varies from 0 to 10 (Wechsler, 1981).

The French validated versions of the tests have been used. These tests have previously shown their reliability in the cognitive follow-up of elderly participants (Amieva et al., 2005, 2008, 2014).

Data Analysis

Sociodemographic characteristics of the participants included in the study sample and those excluded were compared with *t*-tests and χ^2 tests. The effect of age, gender, and education was assessed with a linear regression analysis. The performances were significantly different according to education and age. No effect of gender was found after adjusting on age and education. Two age groups were set up according to the median age (85–88; 88 and above). Two educational level groups were considered: persons without any diploma or persons with the “Certificat d’Etudes Primaires” (CEP; equivalent to primary school diploma) and higher degree. This cutoff was selected for three reasons. Firstly, in France, the oldest-old population grew up in the context of the Second World War and is mostly low educated. Secondly, the study by Letenneur and colleagues (1999) showed that the CEP level was the more discriminant educational level cutoff in this cohort regarding the risk of developing dementia. Finally, the CEP allowed stratifying our study sample in two groups of relatively similar size ($n = 178$ for \leq CEP vs. $n = 105$ for $>$ CEP). Therefore, the sample was stratified according to age and education for all the tests except for the WST for which the effect of age was not statistically significant.

The percentiles have two main advantages: they are adapted for data that are not normally distributed and offers the opportunity to situate a subject’s performance compared with a large range of normal individuals. The indicators reported are the 5th, 10th, 25th, 50th, and 75th percentiles stratified on the sample according to the associated factors found for each measure/test. Statistical analyses were performed using Statistical Analysis System (SAS) version 9.3[®] (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Norms have been calculated on a sample of 283 participants. Included subjects presented sociodemographic differences with excluded subjects. They were significantly younger ($t = 6.1$, $p < .0001$), had a higher education level ($\chi^2 = 15.9$, $p < .0001$), were less dependent ($\chi^2 = 90.2$, $p < .0001$), more frequently men ($\chi^2 = 8.3$, $p = .0040$), and had a higher mean MMSE score ($t = 14.3$, $p < .0001$; Table 1).

Table 1. Sociodemographic and health-related characteristics of the two groups ($n = 283$)

| Demographic and health-related variables | Population included ($N = 283$) | Population excluded ($N = 222$) | Comparison p (χ^2/t -tests) |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Age (years), mean (<i>SD</i>) | 89.2 (3.1) | 91.1 (3.9) | <.0001 |
| Min.–max. | 85.2–100.6 | 85.9–102.8 | |
| Age (years), n (%) | | | |
| <88 | 132 (46.6) | 48 (21.6) | <.0001 |
| \geq 88 | 151 (53.4) | 174 (78.4) | |
| Gender, n (%), women | 179 (63.3) | 167 (75.2) | .0040 |
| Educational level, n (%) | | | |
| \leq CEP | 178 (62.9) | 176 (79.3) | <.0001 |
| $>$ CEP | 105 (37.1) | 46 (20.7) | |
| Depressive symptomatology, n (%) (MD = 141) | 21 (8.1) | 11 (10.5) | .4698 |
| MMSE score/30, mean (<i>SD</i>) | 26.7 (2.5) ($n = 279$) | 19.7 (6.4) ($n = 181$) | <.0001 |
| IADL dependency, n (%) | 155 (54.8) | 206 (93.2) | <.0001 |
| Subjective health, n (%) (MD = 55) | | | |
| Good | 136 (48.1) | 72 (43.1) | .5906 |
| Moderate | 108 (38.1) | 69 (41.3) | |
| Poor | 39 (13.8) | 26 (15.6) | |

Note: CEP = Certificat d’Etudes Primaires (Primary school diploma); MD = missing data; *SD* = standard deviation; IADL = instrumental activities of daily living; MMSE = Mini-Mental State Examination.

The mean age of the study sample was 89.2 years (standard deviation [*SD*] = 3.1), 46.6% were in the age range of 85–88 and 53.4% were older, 63.3% were women, 62.9% had low education level (\leq CEP), 48.1% of participants reported good health, 38.1% reported moderately good health, and 13.8% reported poor health. The MMSE mean score was 26.7 (*SD* = 2.5). Table 2 displays the characteristics of the two age groups.

For each test, the participants with missing data have been excluded. Normative data for the sample are presented subsequently.

Effect of age and education was significant for MMSE, BVRT, IST-15 s and IST-60 s, DSST, ZCT, and WPAT. No effect of age was observed for the WST. Normative scores are presented in Tables 3 and 4.

Norms have been calculated according to age and education level. The 5th percentile corresponds to the threshold under which 5% of participants get the worst performances and the 75th percentile is the threshold above which 25% of participants get the best performances.

Discussion

Even though numerous normative data for elderly have been published, including for some of the tests considered in the present study (Acevedo et al., 2000; Crum, Anthony, Bassett, & Folstein, 1993; Lechevallier-Michel et al., 2004; Raoux, Le Goff, Auriacombe, Dartigues, & Amieva, 2010; Rullier et al., 2014; Tombaugh, 2004), there is an important lack of normative data specifically set up for oldest-old population. Thus, the aim of the present study was to provide norms for the MMSE,

Table 2. Sociodemographic and health-related characteristics of the two age groups

| Demographic and health-related variables | Age group <88 years (<i>N</i> = 132) | Age group \geq 88 years (<i>N</i> = 151) |
|--|---------------------------------------|---|
| Age, mean (<i>SD</i>) | 86.9 (0.6) | 91.1 (3.0) |
| Gender, <i>n</i> (%), women | 74 (56.0) | 105 (69.5) |
| Educational level, <i>n</i> (%) | | |
| \leq CEP | 75 (56.8) | 103 (68.2) |
| $>$ CEP | 57 (43.1) | 48 (31.8) |
| Depressive symptomatology, <i>n</i> (%) | 9 (7.4) (MD = 11) | 12 (8.7) (MD = 13) |
| MMSE score/30, mean (<i>SD</i>) | 27.1 (2.3) | 26.3 (2.6) |
| IADL dependency, <i>n</i> (%) | 55 (41.7) | 100 (66.2) |
| Subjective health, <i>n</i> (%) | | |
| Good | 65 (49.2) | 71 (47.0) |
| Moderate | 48 (36.4) | 60 (39.7) |
| Poor | 19 (14.4) | 20 (13.2) |

Note: CEP = Certificat d'Etudes Primaires (Primary school diploma); MD = missing data; *SD* = standard deviation; IADL = instrumental activities of daily living; MMSE = Mini-Mental State Examination.

Table 3. Normative scores for the MMSE by age and educational level

| Age groups | Educational level | | Total |
|-----------------|-------------------|---------|-------|
| | \leq CEP | $>$ CEP | |
| 85–88 years | | | |
| <i>N</i> | 74 | 57 | 131 |
| 5% | 22 | 24 | 22 |
| 10% | 23 | 26 | 24 |
| 25% | 25 | 27 | 26 |
| 50% | 27 | 28 | 28 |
| 75% | 28 | 30 | 29 |
| \geq 88 years | | | |
| <i>N</i> | 100 | 48 | 148 |
| 5% | 22 | 23 | 22 |
| 10% | 23 | 25 | 23 |
| 25% | 24 | 26 | 25 |
| 50% | 26 | 27 | 27 |
| 75% | 28 | 29 | 29 |

Note: CEP = Certificat d'Etudes Primaires (Primary school diploma); MMSE = Mini-Mental State Examination.

Table 4. Normative scores for the neuropsychological tests by age and educational level

| Age groups | Benton Visual Retention Test | | | Isaacs' Set Test (15 s) | | | Isaacs' Set Test (60 s) | | | Digit Symbol Substitution Test | | | Zazzo (number of crossed out targets) | | | Zazzo (time to complete test) | | | Wechsler Paired-Associates Test | | |
|-------------|------------------------------|------|-------|-------------------------|------|-------|-------------------------|------|-------|--------------------------------|------|-------|---------------------------------------|------|-------|-------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|-------|
| | Educational level | | Total | Educational level | | Total | Educational level | | Total | Educational level | | Total | Educational level | | Total | Educational level | | Total | Educational level | | Total |
| | ≤CEP | >CEP | | ≤CEP | >CEP | | ≤CEP | >CEP | | ≤CEP | >CEP | | ≤CEP | >CEP | | ≤CEP | >CEP | | ≤CEP | >CEP | |
| 85–88 years | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>N</i> | 68 | 55 | 123 | 74 | 56 | 130 | 71 | 55 | 126 | 58 | 51 | 109 | 66 | 54 | 120 | 66 | 54 | 120 | 57 | 53 | 110 |
| 5% | 7 | 8 | 8 | 14 | 18 | 16 | 31 | 45 | 34 | 7 | 20 | 11 | 23 | 27 | 24 | 60 | 49 | 53 | 11 | 19 | 15 |
| 10% | 8 | 10 | 8 | 18 | 23 | 18 | 34 | 50 | 36 | 11 | 21 | 14 | 25 | 27 | 26 | 66 | 55 | 57 | 16 | 21 | 18 |
| 25% | 9 | 11 | 10 | 21 | 26 | 22 | 39 | 55 | 45 | 18 | 25 | 21 | 27 | 28 | 27 | 79 | 66 | 72 | 19 | 23 | 22 |
| 50% | 11 | 12 | 12 | 23 | 29 | 27 | 52 | 65 | 59 | 22 | 31 | 26 | 28 | 29 | 28 | 103 | 80 | 88 | 24 | 26 | 25 |
| 75% | 13 | 13 | 13 | 30 | 32 | 31 | 63 | 75 | 68 | 27 | 37 | 33 | 29 | 29 | 29 | 126 | 104 | 119 | 27 | 28 | 28 |
| ≥88 years | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>N</i> | 91 | 44 | 135 | 95 | 48 | 143 | 94 | 47 | 141 | 67 | 43 | 110 | 77 | 45 | 122 | 77 | 45 | 122 | 76 | 44 | 120 |
| 5% | 6 | 10 | 6 | 15 | 15 | 16 | 32 | 35 | 32 | 10 | 18 | 10 | 21 | 26 | 23 | 58 | 64 | 61 | 11 | 14 | 12 |
| 10% | 7 | 10 | 8 | 17 | 19 | 18 | 35 | 40 | 35 | 11 | 18 | 11 | 23 | 26 | 25 | 65 | 69 | 67 | 14 | 17 | 14 |
| 25% | 9 | 11 | 9 | 20 | 21 | 21 | 42 | 45 | 44 | 15 | 24 | 18 | 26 | 27 | 27 | 82 | 77 | 80 | 19 | 19 | 19 |
| 50% | 10 | 12 | 11 | 23 | 23 | 23 | 52 | 57 | 53 | 20 | 27 | 22 | 28 | 28 | 28 | 106 | 87 | 97 | 22 | 23 | 22 |
| 75% | 12 | 13 | 13 | 27 | 28 | 28 | 60 | 65 | 62 | 23 | 33 | 27 | 29 | 29 | 29 | 128 | 108 | 125 | 26 | 27 | 26 |

Note: CEP = Certificat d'Etudes Primaires (Primary school diploma).

BVRT, IST, DSST, ZCT, WPAT, and WST for elderly participants aged 85 and older. These normative scores have been computed from a study sample composed of 283 elderly participants living in the community.

As expected, cognitive performances were lower in the oldest category of age and higher in the highest category of education for all the tests considered in this study except the Wechsler Similarities subtest for which no effect of age was found. This result is consistent with numerous previous findings showing that semantic knowledge along with crystallized intelligence is poorly affected by advancing age.

The main limit of this study relies on the sample size. The distribution of the 283 subjects in the different age and education level groups resulted in a limited number of participants in some categories. In addition, unlike the study of Lechevallier-Michel and colleagues (2004) conducted within the same cohort, in which three education level groups were provided, in our study, due to the sample size, only two education levels could be considered. Moreover, the normative scores provided in our study may not be appropriate for cross-cultural use. Before generalizing these data, their applicability in non-French population should be assessed. Nevertheless, this study also has several strengths among which its population-based design and the availability of dementia diagnosis give us the opportunity to exclude the participants with dementia from the study sample. Finally, the norms provided in the present study involve seven tests that are widely used in the neuropsychological assessment of geriatrics populations and should be of help for clinicians. A specific study should now be necessary to assess the cutoff scores that should be used in this population in order to draw practical recommendations in the screening of cognitive disorders in the oldest-old population.

Funding

This work was supported by grants from Fondation de France, Novartis Pharma, SCOR, Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Conseil Général de la Dordogne, Conseil Général de la Gironde, Mutualité Sociale Agricole, Agrica and IPSEN.

Conflict of Interest

None declared.

References

- Acevedo, A., Loewenstein, D., Barker, W., Harwood, D., Luis, C., Bravo, M., et al. (2000). Category Fluency Test: Normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 760–769.
- American Psychiatric Association. (1987). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^{ème} édition révisée (DSM-III-R)*. Paris: Masson.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J.-M., Carret, N. L., Helmer, C., & Letenneur, L., et al. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective population-based study. *Brain*, 128, 1093–1101.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., & Barberger-Gateau, P., et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64, 492–498.
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., & Foubert-Samier, A., et al. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: A study of 20 years of cognitive decline. *Brain: A Journal of Neurology*, 137, 1167–1175.
- Amieva, H., Rouch-Leroyer, L., Letenneur, L., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2004). Cognitive slowing and learning of target detection kills in pre-demented subjects. *Brain and Cognition*, 54, 212–214.
- Benton, A. (1965). *Manuel pour l'application du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales* (2^{ème} éd). Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Bleecker, M. L., Bolla-Wilson, K., Kwas, C., & Agnew, J. (1988). Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. *Neurology*, 38, 1565–1568.
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Paganini-Hill, A., Berlau, D., & Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: The 90+ study. *Annals Neurology*, 67, 114–121.
- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, 269, 2386–2391.
- Dartigues, J. F., Gagnon, M., Michel, P., Letenneur, L., Commenge, D., Barberger-Gateau, P., et al. (1991). Le programme de recherche PAQUID sur l'épidémiologie de la démence: méthodologie et résultats initiaux. *Revue Neurologique (Paris)*, 147, 225–230.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test: Adult version (CVLT-II-A), manual* (2nd ed.). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Dickinson, M. D., & Hiscock, M. (2011). The Flynn effect in neuropsychological assessment. *Applied Neuropsychology*, 18, 136–142.
- Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., Chi, L. Y., Denning, T. R., Paykel, E. S., et al. (2000). Population norms for the MMSE in the very old: Estimates based on longitudinal data. Mini-Mental State Examination. *Neurology*, 55, 1609–1613.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-Mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.
- Fuhrer, R., & Rouillon, F. (1989). La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatry Psychobiology*, 4, 163–166.
- Fuld, P. A. (1981). *The Fuld object-memory evaluation*. Chicago: Stoelting Instrument Company.

- Grigoletto, F., Zappala, G., Anderson, D. W., & Lebowitz, B. D. (1999). Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology*, *53*, 315–320.
- Grigsby, J., & Kaye, K. (1996). *Behavioral Dyscontrol Scale: Manual* (2nd ed.). Denver, CO: Authors.
- Helmer, C., Pasquier, F., & Dartigues, J. F. (2006). Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *Medecine Sciences*, *22*, 288–296.
- Helmer, C., Peres, K., Pariente, A., Pasquier, F., Auriacombe, S., Poncet, M., et al. (2008). Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*, 407–415.
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British Journal of Psychiatry*, *123*, 467–470.
- Ishizaki, J., Meguro, K., Ambo, H., Shimada, M., Yamaguchi, S., Hayasaka, C., et al. (1998). A normative, community-based study of Mini-Mental State in elderly adults: The effect of age and educational level. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *53*, 359–363.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*, 179–186.
- Lechevallier-Michel, N., Frabrigoule, C., Lafont, S., Letenneur, L., & Dartigues, J. F. (2004). Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez les sujets âgés de 70 ans et plus: Données de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*, *160*, 1059–1070.
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurosurg Psychiatry*, *66*, 177–183.
- Lynn, R., & Hampson, S. (1986). The rise of national intelligence: Evidence from Britain, Japan, and the U.S.A. *Personality and Individual Differences*, *7*, 23–32.
- Miller, S., Mitchell, M. B., Woodard, J. L., Davey, A., Martin, P., & Poon, L. W. (2010). Cognitive performance in centenarians and the oldest old: Norms from the Georgia Centenarian Study. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *17*, 575–590.
- Ostrosky-Solis, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of International Neuropsychological Society*, *5*, 413–433.
- Panisset, M., Roudier, M., Saxton, J., & Boller, F. (1994). Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Archives of Neurology*, *51*, 41–45.
- Rahman-Filipiak, A., Woodard, J., Miller, L. S., Martin, P., Davey, A., & Poon, L. W. (2014). Octogenarian and centenarian performance on the Fuld Object Memory Evaluation. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *16*, 1–14.
- Raoux, N., Le Goff, M., Auriacombe, S., Dartigues, J. F., & Amieva, H. (2010). Semantic and letter fluency tasks: Normative data in an elderly population of 70 years old and over from the PAQUID cohort. *Revue Neurologique*, *166*, 594–605.
- Rossetti, H. C., Lacritz, L. H., Cullum, C. M., & Weiner, M. F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, *77*, 1272–1275.
- Rullier, L., Matharan, F., Barbeau, E., Mokri, H., Dartigues, J. F., Peres, K., et al. (2014). Test du DSM 48: Normes chez les sujets âgés et propriétés de détection de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte AMI. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, *12*, 321–330.
- Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 2013–2214.
- Trahan, L., Stuebing, K., Fletcher, J., & Hiscock, M. (2014). The Flynn effect: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *140*, 1332–1360.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2013). *World population ageing 2013*. ST/ESA/SER.A/348. New York: United Nations.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, *19*, 87–89.
- Wechsler, D. (1981). *WAIS manual*. New York: Psychological Corporation.
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., & Chui, H., et al. (2009). The Alzheimer's disease centers' uniform data set (UDS): The neuropsychological test battery. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *23*, 91.
- Whittle, C., Corrada, M. M., Dick, M., Ziegler, R., Kahle-Wroblewski, K., & Paganini-Hill, A., et al. (2007). Neuropsychological data in nondemented oldest old: The 90+ Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *29*, 290–299.
- Zazzo, R. (1974). *Test de deux barrages* (Vol. 7). Neuchâtel, Switzerland: Delachaux et Niestlé.

NORMATIVE SCORES FOR STANDARD NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS IN THE OLDEST OLD FROM THE FRENCH POPULATION-BASED PAQUID STUDY

NORMES POUR SEPT TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS TRES AGES : DONNEES DE LA COHORTE PAQUID

(GIULIOLI, MEILLON, HARMAND, DARTIGUES, & AMIEVA, 2015)

Tableau 1. Normes du MMSE en fonction de l'âge et du niveau d'études

| Classe d'âge | Niveau d'études | | Total |
|------------------|-----------------|-------|-------|
| | < CEP | ≥ CEP | |
| 85-88 ans | | | |
| <i>N</i> | 74 | 57 | 131 |
| 5% | 22 | 24 | 22 |
| 10% | 23 | 26 | 24 |
| 25% | 25 | 27 | 26 |
| 50% | 27 | 28 | 28 |
| 75% | 28 | 30 | 29 |
| ≥ 88 ans | | | |
| <i>N</i> | 100 | 48 | 148 |
| 5% | 22 | 23 | 22 |
| 10% | 23 | 25 | 23 |
| 25% | 24 | 26 | 25 |
| 50% | 26 | 27 | 27 |
| 75% | 28 | 29 | 29 |

Note : CEP = Certificat d'Etudes Primaires.

Giulioli, C., Meillon, C., Harmand, M. G.-C., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2015). Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest Old From the French Population-Based PAQUID Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acv055.

<http://doi.org/10.1093/arclin/acv055>

Tableau 2. Normes des tests neuropsychologiques en fonction de l'âge et du niveau d'études

| Classe d'âge | Test de rétention visuelle de Benton | | | Set test d'Isaacs (15 secondes) | | | Set test d'Isaacs (60 secondes) | | | Sous-test des codes de la WAIS | | | Test de barrage de Zazzo (nombre total de bons signes barrés) | | | Test de barrage de Zazzo (temps pour compléter le test) | | | Test des paires associées de Wechsler | | |
|--------------|--------------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|-------|--------------------------------|------|-------|---|------|-------|---|------|-------|---------------------------------------|------|-------|
| | Niveau d'études | | | Niveau d'études | | | Niveau d'études | | | Niveau d'études | | | Niveau d'études | | | Niveau d'études | | | | | |
| | <CEP | ≥CEP | Total | <CEP | ≥CEP | Total | <CEP | ≥CEP | Total | <CEP | ≥CEP | Total | <CEP | ≥CEP | Total | <CEP | ≥CEP | Total | <CEP | ≥CEP | Total |
| 85-88 ans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>N</i> | 68 | 55 | 123 | 74 | 56 | 130 | 71 | 55 | 126 | 58 | 51 | 109 | 66 | 54 | 120 | 66 | 54 | 120 | 57 | 53 | 110 |
| 5% | 7 | 8 | 8 | 14 | 18 | 16 | 31 | 45 | 34 | 7 | 20 | 11 | 23 | 27 | 24 | 60 | 49 | 53 | 5.5 | 10.5 | 8.0 |
| 10% | 8 | 10 | 8 | 18 | 23 | 18 | 34 | 50 | 36 | 11 | 21 | 14 | 25 | 27 | 26 | 66 | 55 | 57 | 8.5 | 13.0 | 9.5 |
| 25% | 9 | 11 | 10 | 21 | 26 | 22 | 39 | 55 | 45 | 18 | 25 | 21 | 27 | 28 | 27 | 79 | 66 | 72 | 12.5 | 15.0 | 13.5 |
| 50% | 11 | 12 | 12 | 23 | 29 | 27 | 52 | 65 | 59 | 22 | 31 | 26 | 28 | 29 | 28 | 103 | 80 | 88 | 15.0 | 17.0 | 16.0 |
| 75% | 13 | 13 | 13 | 30 | 32 | 31 | 63 | 75 | 68 | 27 | 37 | 33 | 29 | 29 | 29 | 126 | 104 | 119 | 18.0 | 19.5 | 19.0 |
| ≥ 88 ans | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>N</i> | 91 | 44 | 135 | 95 | 48 | 143 | 94 | 47 | 141 | 67 | 43 | 110 | 77 | 45 | 122 | 77 | 45 | 122 | 76 | 44 | 120 |
| 5% | 6 | 10 | 6 | 15 | 15 | 16 | 32 | 35 | 32 | 10 | 18 | 10 | 21 | 26 | 23 | 58 | 64 | 61 | 6.0 | 8.0 | 6.5 |
| 10% | 7 | 10 | 8 | 17 | 19 | 18 | 35 | 40 | 35 | 11 | 18 | 11 | 23 | 26 | 25 | 65 | 69 | 67 | 8.0 | 9.0 | 8.0 |
| 25% | 9 | 11 | 9 | 20 | 21 | 21 | 42 | 45 | 44 | 15 | 24 | 18 | 26 | 27 | 27 | 82 | 77 | 80 | 11.5 | 11.0 | 11.0 |
| 50% | 10 | 12 | 11 | 23 | 23 | 23 | 52 | 57 | 53 | 20 | 27 | 22 | 28 | 28 | 28 | 106 | 87 | 97 | 13.5 | 14.5 | 14.0 |
| 75% | 12 | 13 | 13 | 27 | 28 | 28 | 60 | 65 | 62 | 23 | 33 | 27 | 29 | 29 | 29 | 128 | 108 | 125 | 17.0 | 18.0 | 17.5 |

Note: CEP = Certificat d'Etudes Primaires.

Giulioi, C., Meillon, C., Harmand, M. G.-C., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2015). Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest

Old From the French Population-Based PAQUID Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acv055. <http://doi.org/10.1093/arclin/acv055>

Table 3. Normes du test des similitudes de Wechsler (version courte) en fonction du niveau d'études

| ≥ 85 ans | Niveau d'études | | Total |
|---------------|-----------------|------------|------------|
| | < CEP | \geq CEP | |
| <i>N</i> | <i>164</i> | <i>105</i> | <i>269</i> |
| 5% | 2 | 6 | 3 |
| 10% | 3 | 7 | 4 |
| 25% | 6 | 9 | 7 |
| 50% | 8 | 10 | 9 |
| 75% | 10 | 10 | 10 |

Note : CEP = Certificat d'Etudes Primaires.

Giulioli, C., Meillon, C., Harmand, M. G.-C., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2015). Normative Scores for Standard Neuropsychological Tests in the Oldest Old From the French Population-Based PAQUID Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acv055.
<http://doi.org/10.1093/arclin/acv055>

C. RESUME ARTICLE 4

Article 4 : Un test de mémoire adapté aux sujets très âgés : normes et propriétés de détection de la démence du TNI-93

Giulioli, C., Maillet, D., Matharan, F., Belin, C., Moroni, C., Dartigues, J.F., Pérès, K. & Amieva, H. (2017). A memory test adapted to the oldest old: norms and properties of dementia detection of the TNI-93. **Soumis pour publication.**

Dans un contexte où les sujets très âgés sont particulièrement touchés par la démence et plus spécifiquement par la maladie d'Alzheimer, il est important de pouvoir évaluer les troubles de la mémoire épisodique, au cœur de cette pathologie.

Les outils actuels d'évaluation de la mémoire sont souvent sources de mise en échec et de frustration pour les personnes très âgées, car non adaptés à leurs spécificités (pertes neurosensorielles, fatigabilité) et leurs difficultés (en particulier les difficultés attentionnelles et le ralentissement de la vitesse de traitement des informations inhérent au vieillissement). Il existe en outre une proportion de personnes présentant un bas niveau d'éducation plus élevée dans cette catégorie d'âge que dans n'importe quelle autre catégorie. De ce fait, un test comme le *California Verbal Learning Test (CVLT)*, les 16 mots de Rey ou encore le RL/RI 16 items qui s'avère réussi par un sujet très âgé est plutôt rassurant, en revanche, lorsque ces tests sont échoués, ils sont rarement informatifs pour les cliniciens. Le développement et/ou l'adaptation d'outils neuropsychologiques pour les sujets très âgés est ainsi essentiel pour garantir une évaluation neuropsychologique et améliorer le diagnostic.

Le Test des Neuf Images du 93 (TNI-93) (Dessi et al., 2009), développé au CHU Avicenne à Bobigny, présente des caractéristiques intéressantes au regard des spécificités des sujets très âgés. Le TNI-93 est un test d'évaluation de la mémoire épisodique mis au point pour les sujets de bas niveau d'étude ou illettrés vieillissants. Ce test a été élaboré à partir du *Memory Impairment Screen (MIS)*. Il se présente sous la forme d'une planche au format A4 avec 9 images placées dans 9 cases (Figure 7). Les images proviennent de la base de données de Snodgrass & Vanderwaer (1980). Le sujet est informé qu'il va devoir retenir le nom de 9 images sur une planche. La planche est présentée au sujet et on lui demande de nommer successivement chacune des 9 images en donnant le nom de la catégorie correspondante (Quel est le nom de l'animal ?...). Ensuite, après avoir masqué la planche, lors du rappel immédiat permettant de contrôler l'encodage, on demande au sujet de rappeler les 9 images en lui donnant le nom de la catégorie correspondante (Quel était le nom de l'animal ?...). En cas de non rappel d'un ou plusieurs items, on montre de nouveau la planche et on demande le nom des items manquants, on masque à nouveau et on redemande le nom des items manquants. Un maximum de trois essais de rappel immédiat est proposé. En cas d'échec, le test est interrompu. Le nombre d'essais pour encoder les 9 items, les erreurs et les intrusions sont recueillis. Une tâche interférente de 20 secondes (comptage à rebours de 3 en 3 à partir de 40) est proposée. Puis, une épreuve de rappel libre est réalisée pendant 2 minutes. Pour les items non rappelés, un rappel indicé est effectué en donnant le nom de la catégorie des items manquants. Toutes les intrusions sont rapportées à chaque étape du test.

Ce test permet donc d'évaluer la mémoire épisodique à travers un test à passation rapide (5 à 10 minutes), pouvant ainsi être proposé à des personnes sujettes à une grande fatigabilité. L'encodage repose sur des modalités à la fois visuelle et verbale. Ce double encodage présente un avantage chez des personnes ayant un trouble sensoriel visuel ou auditif. Par ailleurs, ce test étant initialement développé pour les sujets de bas niveau d'étude et illettrés, il ne fait pas appel au langage écrit, et est peu influencé par le niveau d'étude. Ainsi, en raison de ses caractéristiques, le TNI-93 s'avère particulièrement intéressant pour évaluer les troubles de la mémoire épisodique chez le sujet très âgé.

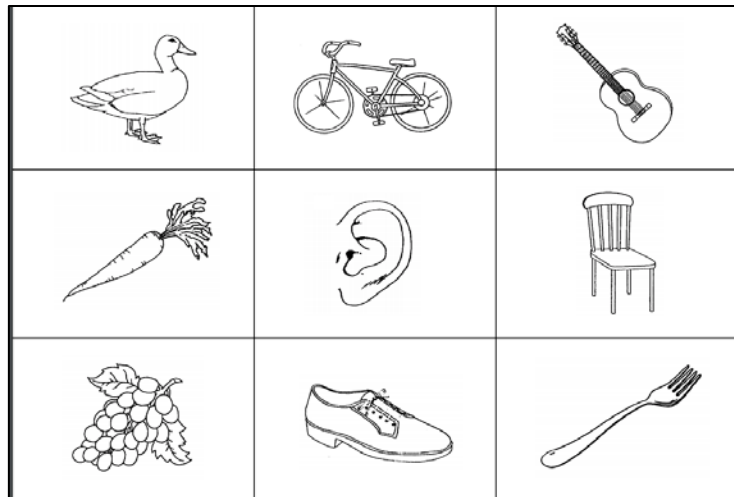


Figure 7 : Planche du TNI-93

L'objectif de cette étude a été de proposer des normes pour le TNI-93 et d'en évaluer les propriétés de détection de la démence chez les sujets très âgés.

Le TNI-93 a été administré aux participants des études PAQUID et AMI vus respectivement aux suivis à 25 ans et à 4 ans. Ces deux cohortes en population sont de larges études portant sur le vieillissement dans les départements de Gironde et de Dordogne. Après fusion des données des deux cohortes, les sujets ayant moins de 80 ans ($n = 369$), les sujets confinés au lit ($n = 41$) et ceux n'ayant pas réalisé le TNI-93 ont été exclus. Pour l'établissement des normes seulement, les sujets diagnostiqués déments ($n = 195$) et les sujets ayant échoué après les trois rappels immédiats n'ont pas été inclus. Les normes ont été réalisées à partir d'un échantillon de 288 sujets non déments et l'étude des propriétés de détection de la démence sur un échantillon de 355 sujets déments et non déments.

La comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets inclus et exclus a été réalisée par des tests T de Student (variables quantitatives) et des tests du chi-deux ou tests exacts de Fisher (variables qualitatives). Les effets de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation sur les principaux scores du TNI-93 ont été évalués. Deux groupes d'âge ont été établis selon l'âge médian 80-86 ans et 87 ans et plus. Deux groupes de niveau d'éducation ont été considérés : les sujets sans diplôme et ceux ayant au minimum le CEP.

L'âge moyen de l'échantillon était de 87,5 ans (écart type = 4,92), 47,2 % étaient des femmes et 40,7 % présentaient un bas niveau d'éducation. Le MMSE moyen était de 25,8/30 (écart type = 2,83). L'âge et le sexe avaient un effet significatif sur les performances aux sous-scores du TNI-93 contrairement au niveau d'étude. Les normes sont présentées par

percentiles et stratifiées selon le sexe et selon les deux groupes d'âge. Les indicateurs présentés sont les 5^{ème}, 10^{ème}, 25^{ème}, 50^{ème} et 75^{ème} percentiles pour les scores principaux et le total des intrusions au cours du test.

Les 355 sujets inclus dans l'analyse des propriétés de détection de la démence du TN-93 étaient âgés en moyenne de 87,9 ans (écart type = 4,99). Ils étaient plus jeunes ($p < 0,0001$), moins dépendants ($p < 0,0001$), moins institutionnalisés ($p < 0,0001$), présentaient moins de symptômes dépressifs ($p < 0,0001$) et présentaient un score moyen au MMSE plus élevé ($p < 0,0001$) que les sujets exclus.

Les propriétés de détection de la démence du TNI-93 ont été évaluées à partir de plusieurs indicateurs : la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN) et l'indice Youden⁶. Ces indicateurs ont été déterminés en utilisant une fonction d'efficacité du récepteur ou courbe *ROC (Receiver's Operating Characteristics)* pour obtenir l'aire sous la courbe ou *AUC (Area Under the Curve)*. Le score seuil présentant l'indice de Youden optimal correspond à un score au rappel libre inférieur à 4/9 ou un échec après les trois rappels immédiats (Indice de Youden = 0,62 ; AUC = 0,81 ; Se = 67,69 % ; Sp = 94,14 % ; VPP = 72,13 % ; VPN = 92,86 %).

De manière intéressante, les résultats confirment que les performances au TNI-93 sont indépendantes du niveau d'éducation. Les résultats ont montré que le test permettait de détecter la démence chez les sujets très âgés avec de bonnes propriétés de détection de la démence avec en particulier une bonne spécificité. En revanche, le test présentant un effet plafond – le test est majoritairement réussi – il présente une sensibilité moindre.

Cette étude est une des rares études à s'intéresser à la problématique de l'évaluation chez les sujets très âgés et suggère que le TNI-93 pourrait contribuer effectivement à l'amélioration de l'évaluation de la mémoire épisodique chez ces sujets.

⁶ La Se d'un test correspond à son aptitude à identifier correctement les personnes malades, grâce à une réponse positive alors que la Sp d'un test correspond à l'aptitude à identifier correctement les personnes non malades, grâce à une réponse négative. La VPP correspond à la probabilité d'être malade quand le test est positif et la VPN correspond à la probabilité d'être non malade quand le test est négatif. L'indice de Youden permet de déterminer le score seuil pour lequel il existe le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité. Le pourcentage de sujets bien classés correspond à la proportion de sujets malades avec un test positif (vrais positifs) et de sujets non malades avec un test négatif (vrais négatifs).

ARTICLE 4 : A MEMORY TEST ADAPTED TO THE OLDEST OLD: NORMS AND PROPERTIES OF DEMENTIA DETECTION OF THE TNI-93

Giulioli, C., Maillet, D., Matharan, F., Belin, C., Moroni, C., Dartigues, J.F., Pérès, K. & Amieva, H. (2017). A memory test adapted to the oldest old: norms and properties of dementia detection of the TNI-93. **Soumis pour publication.**

**A memory test adapted to the oldest old:
norms and properties of dementia detection of the TNI-93**

Caroline Giulioli^a, Didier Maillet^{b,c}, Catherine Belin^b, Fanny Matharan^a, Christine Moroni^c,
Jean-François Dartigues^a, Karine Pérès^a and Hélène Amieva^a

^a Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Psychoepidemiology of aging and chronic diseases, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

^b Unité fonctionnelle Mémoire et Maladies Neurodégénératives, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Avicenne, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Bobigny, France

^c Axe « Neuropsychologie, Audition, Cognition, Action » (NACA), Laboratoire « Psychologie : Interactions, Temps, Emotions, Cognition » (PSITEC-EA 4072), UFR de Psychologie, Université Lille Nord de France, BP 60149, 59653 Villeneuve d'Ascq, France

Corresponding author

Caroline Giulioli

Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Psychoepidemiology of aging and chronic diseases, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, FRANCE

Tel: +33 5 57 57 11 73

Fax: +33 5 57 57 14 86

Mail to: caroline.giulioli@u-bordeaux.fr

Abstract

Objective: The “oldest old” are the fastest growing age group in developed countries. With age being the strongest risk factor of dementia, the oldest old are the most likely to develop dementia. Yet, neuropsychological assessment of oldest old individuals is often challenging due to numerous conditions, such as multi-morbidity, sensory impairments, higher fatigability or lower education. There is an obvious lack of neuropsychological tests and normative data adapted to this specific population. The aim of this study is 1) to provide normative data of the TNI-93, an episodic memory test, and 2) to assess the dementia detection properties in oldest old population. Method: The TNI-93 is easy-to-administer, quick, weakly influenced by formal education and involves multimodal encoding. The TNI-93 was administered in two population-based cohorts (Paquid and AMI). A subsample of 355 participants aged 80 and over completed the TNI-93. Results: The norms provided in the paper are presented by percentiles. The results showed that the test can detect dementia in the oldest old with good sensitivity, high specificity and a high negative predictive value. Conclusions: The present study suggests that the TNI-93 could contribute to improve neuropsychological assessment and dementia diagnosis of the oldest old.

Keywords: oldest old; normative data; dementia; memory; neuropsychological test; detection properties

INTRODUCTION

Oldest old population – persons aged 80 and above – is increasing dramatically in the whole world (United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015). While the risk of developing dementia and the prevalence of dementia increase exponentially with age (Ramaroson et al., 2003), 80% of the oldest old do not benefit from recommended diagnosis procedures (Helmer et al., 2008).

Among the multiple reasons for such underdiagnosis, the lack of adapted neuropsychological tools to this specific population undoubtedly contributes to this matter of fact.

A wide range of clinical characteristics of oldest old individuals makes the neuropsychological assessment particularly challenging. Advanced age is associated with physiological changes resulting in multi-morbidities (58.5 % suffer from two or more diseases (Marengoni, Winblad, Karp, & Fratiglioni, 2008)), multi-medication use (66.2% receive three or more prescribed medications (Melzer et al., 2015)) including high rate of psychotropic drug intake (Hartikainen & Klaukka, 2004; Linjakumpu et al., 2002)). Oldest old use to have more functional restrictions in daily living (79 % of the ≥ 90 years (Berlau, Corrada, & Kawas, 2009; Waidmann & Liu, 2000)), multi-sensory impairments (70 to 80% of the ≥ 85 years have hearing impairment (Chien & Lin, 2012) and 23 % of the ≥ 80 years have visual impairment (The Eye Diseases Prevalence Research Group, 2004)), increased frailty (with 26% of the 85–89 presenting a frailty syndrome (Fried et al., 2001)) and high fatigability (Mänty, Ekmann, Thinggaard, Christensen, & Avlund, 2012).

Such conditions are known to favor cognitive decline. Sensory impairment (Amieva et al., 2015; Gussekloo, de Craen, Oduber, van Boxtel, & Westendorp, 2005; Lin et al., 2013), multi-medication (Ancelin et al., 2006; Dealberto, Mcavay, Seeman, & Berkman, 1997; Tannenbaum, Paquette, Hilmer, Holroyd-Leduc, & Carnahan, 2012), psychotropic consumption (Paterniti, Dufouil, & Alperovitch, 2002; Rosenberg et al., 2012), multi-morbidity in particular cardiovascular and metabolic diseases (Kumari, Brunner, & Fuhrer, 2000; Strachan, Deary, Ewing, & Frier, 1997; van den Berg, Biessels, de Craen, Gussekloo, & Westendorp, 2007) or frailty (Ávila-Funes et al., 2008; Jacobs, Cohen, Ein-Mor, Maaravi, & Stessman, 2011) have been all associated with greater cognitive decline in elders. Furthermore, the proportion of low educated subjects in this age category is higher than in any other age category (Jonas, 2012).

Therefore, there is a progressive age-related cognitive decline having started several decades earlier, affecting in particular cognitive processing speed (Salthouse, 1996; Singer, Lindenberger, & Baltes, 2003), working memory, inhibition and sensorimotor processing (Park, 2000) along with a long list of conditions contributing to weaken cognitive functioning. Thus, distinguish cognitive impairment attributable to dementia from cognitive impairment due to an accumulation of vulnerabilities is often a challenge for clinicians and a possible consequence is to over or under diagnose dementia.

Appropriate memory tests and adapted norms are obviously necessary to enlarge the panel of tools on which clinicians could rely to perform neuropsychological assessment and improve diagnosis. The TNI-93 (French acronym of “Test des Neuf Images du 93” meaning Nine

Images test of the district of Seine-Saint-Denis in the suburb of Paris) (Dessi et al., 2009; Maillet et al., 2016) exhibits interesting characteristics with respect to oldest old specificities. The TNI-93 is an episodic memory test derived from the Memory Impairment Screening test (Buschke et al., 1999) with nine images developed for the assessment of low educated and illiterate elderly subjects. It could be carry out quickly (5 to 10 minutes), it is easy to administrate, low attention consuming, well accepted, rely on multi-modal encoding and is free of education effect. It does not require the use of written language or to speak the language of the interviewer. The TNI-93 had good psychometric properties in a clinical setting composed of two groups, i.e. normal elderly subjects and patients suffering from dementia including multicultural, low-educated or illiterate subjects. Combining free recall and total recall scores for the detection of dementia, the test had 87% sensitivity and 96% specificity for dementia diagnosis. Due to its characteristics, the TNI-93 could be a useful tool to assess oldest old patients suspected to have memory disorders. In this study, we aimed to provide normative data for the TNI-93 in the oldest old gathered from two population-based cohorts (PAQUID and AMI cohort studies) and to assess its ability to detect dementia in the oldest old.

METHOD

Sample

Participants are gathered from two prospective population-based studies: the PAQUID (Personnes âgées QUID) (Dartigues et al., 1991) and AMI (Aging Multidisciplinary Investigation) (Pérès et al., 2012) studies which detailed methodologies have been previously published. Both studies have received the approval of Ethics Committee of the Bordeaux University Hospital, and all participants gave their written informed consent to participate in these studies.

Since the baseline visit, participants received follow-up visits every two or three years performed at home by trained psychologists. The interviews consisted of a battery of neuropsychological tests and a standardized questionnaire including socio-demographic, living conditions, social network, subjective and objective health measures, and personal medical history. Following the interview, participants suspected to present cognitive disorders were visited at home by a geriatrician or neurologist who performed a clinical examination to confirm or reject the diagnosis and specified the etiology according to current international diagnostic criteria : NINCDS-ADRDA criteria for AD (McKhann et al., 1984), NINDS-AIREN criteria for vascular dementia (Román et al., 1993), standardized clinical criteria for fronto-temporal dementia (Ltd, 1994), Lewy body disease (McKeith et al., 1996), and a history of Parkinson disease for Parkinson dementia.

Finally, a validation committee of dementia specialists confirm or infirm the diagnosis. The TNI-93 was administrated to participants at the 4-year follow-up visit of the AMI study and the 25-year follow up of the PAQUID study. In the cohorts, the dementia diagnosis was made independently of participant's score in the TNI-93.

The sample selection is presented in the flowchart (Figure 1). The PAQUID sample was composed of 231 participants selected at the 25-year follow up and the AMI sample was composed of 659 participants selected at the 4-year follow up. For the normative data study,

605 non-eligible participants were not considered in the analyses (41 bed-bound participants, 369 participants younger than 80 years old and 195 participants suffering from dementia). The participants who failed the immediate recall step (n=2) and those who did not complete the TNI-93 were excluded (n=62) for the normative data. Therefore, the study sample analyzed to compute the normative data was composed of 288 non-demented oldest old participants. The same inclusion/exclusion criteria were used for the study assessing TNI-93 ability for the detection of dementia, except for the participants with dementia who were included and those non-demented who failed the immediate recall step (n=2). The study sample was thus composed of 355 oldest old participants with 290 non-demented participants and 65 demented participants.

Measures

The TNI-93 consists of nine pictures issued from (Snodgrass & Vanderwart, 1980) data base (a duck, a bike, a guitar, a carrot, an ear, a chair, a grape, a shoe, and a fork). All images are displayed on the same sheet. Participants first complete a naming task according to the semantic category provided by the interviewer (naming score /9). After having masked the nine images, a cued recall is immediately proposed by giving the semantic category as a cue (the same cue used during the encoding stage) (immediate recall score /9). In case of non-recalled items during the immediate cued recall, these items are displayed a second time following the encoding procedure (a third time is accepted if needed). After an interference task (counting backward from 40 by 3, during 20 seconds), a free recall is proposed during 2 minutes (free recall score /9) and a cued recall for non-recalled items (free recall score and cued recall score /9). Intrusions are recorded at each step.

Data analysis

Socio-demographic characteristics of the participants included in the present study and those excluded were compared with T-tests, chi-squares and Fisher exact tests. The effects of age, gender and education on the main scores of the TNI-93 were assessed. Norms are presented by percentiles. The percentiles have two main advantages: they are adapted for data which are not normally distributed, and give the opportunity to situate a subject's performance compared to a large range of normal individuals. The indicators reported are: the 5th, 10th, 25th, 50th and the 75th percentiles for the main scores of the TNI-93; and the 25th, 50th, 75th, 90th and 95th percentiles for the number of intrusions.

Properties of dementia detection of the TNI-93 were assessed by calculating several indices: the sensitivity (Se), the specificity (Sp), the positive and negative predictive values (PPV and NPV) and the Youden index, and by using Receiver's Operating Characteristics (ROC) curves to obtain the area under the curve (AUC). Statistical analyses were performed using Statistical Analysis System (SAS) version 9.3 ® (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Normative scores

Norms have been calculated in a sample of 288 oldest old participants. The mean age of the study sample was 87.5 years (SD=4.9), 47.2% were female, 40.7% had low education level (< Certificat d'Etudes Primaires (CEP) equivalent to Primary School Diploma). The MMSE

mean score was 25.8/30 (SD=2.83) (*Table 1*). Compared to the excluded participants, those included were younger, less dependent, less frequently institutionalized, presented less depressive symptomatology and had a better mean MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) score (*Table 1*).

An effect of age and gender was found whereas formal education level had no significant effect. Therefore, normative data have been stratified by age and gender. They are presented in *Tables 2* and *3*. The presence of at least an intrusion corresponds to the threshold under which 10% of participants get the worst performances. The 5th percentile corresponds to the threshold under which 5% of participants get the worst performances and the 75th percentile is the threshold above which 25% of participants get the best performances.

Dementia detection properties of the TNI-93

Socio-demographic characteristics of the 355 participants included in the study assessing the properties of dementia detection of the test are presented in *Table 4*. The mean age of the participants was 87.9 years (SD=4.99). We selected the cut-off points for each sub-score that provided the highest Youden index. The best three cut-off points were: 1) free recall score <4 or failure after 3 immediate recalls; 2) total recall <9 or failure after 3 immediate recalls; 3) free recall <4 or total recall <9 or failure after 3 immediate recalls (*Table 5*). The ROC curves were computed for each of these cut-off points providing relatively high values of AUC, i.e. 0.81, 0.79 and 0.74 respectively.

DISCUSSION

The aim of this study was to establish normative data of an episodic memory test exhibiting interesting characteristics with respect to the oldest old specificities: the TNI-93 test. Because of the effect of age and gender, norms are provided for different categories of age and gender in percentiles which may facilitate their use in clinical practice. The number of intrusions being very low, the presence of at least one intrusion should be interpreted as a sign of potential difficulty. The results showed that the test can detect dementia in the oldest old with good sensitivity, good specificity and a high negative predictive value. The best Youden index found was for a free recall score inferior to 4 or failure after 3 immediate recall trials (Youden index=0.62; AUC=0.81 ; Se=67.69%; Sp=94.14%; PPV=72.13%; NPV=92.86%). High specificity is important to minimize false positives in dementia diagnosis since the risk to over-diagnose dementia is very high in the oldest old.

In memory clinics, the assessment of episodic memory is a priority when a dementing disorder in particular Alzheimer's disease is suspected. Most of episodic memory tests used in elderly population, such as the Free and Cued Selective Reminding Test (Grober & Buschke, 1987), the California Verbal Learning Test (Delis, Kramer, Kaplan, & Thompkins, 1987), the Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1958) require reading skills and prolonged attention. They also are strongly influenced by educational level (Elst, Boxtel, Breukelen, & Jolles, 2005; Grober, Lipton, Katz, & Sliwinski, 1998; Norman, Evans, Miller, & Heaton, 2000). As seen earlier, because it is short, low attention consuming, involves multi-modal encoding, and is free of education effect, the TNI-93 has the advantage of overcoming some of the issues encountered when assessing memory in very old patients, i.e. difficulties linked with low education, sensory impairment, and high fatigability. This study is based on both

AMI and PAQUID cohorts which include a reliable and standardized diagnosis procedure. Thanks to this procedure, the norms provided are based on a sample of non-demented community-dwelling oldest old participants, after exclusion of dementia cases.

While neurologists and geriatricians are facing increasingly aged patients in their clinical practice, this study provides an easy-to-administer and reliable tool along with adapted norms allowing assessing episodic memory in the oldest old. The present study is one of the few studies addressing the issue of neuropsychological evaluation in oldest old population and calls for further research in order to improve neuropsychological procedures adapted to this specific population that should, in the next two decades, represent about one third of elderly population.

FUNDING

This work is supported by a grant from “France Alzheimer & maladies apparentées”. The PAQUID project was supported by grants from Fondation de France; Novartis Pharma; SCOR; Caisse Nationale d’Assurance Maladie; Conseil Général de la Dordogne; Conseil Général de la Gironde; Mutualité Sociale Agricole; Agrica; and IPSEN. The AMI project was funded by AGRICA (CAMARCA, CRCCA, CCPMA, PREVOYANCE, CPCEA, AGRI PREVOYANCE); la Mutualité Sociale Agricole (MSA) de Gironde; and la Caisse de la Mutualité Sociale Agricole (CCMSA).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

- Amieva, H., Ouvrard, C., Giulioli, C., Meillon, C., Rullier, L., & Dartigues, J.-F. (2015). Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2099–2104. <https://doi.org/10.1111/jgs.13649>
- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.-M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ: British Medical Journal*, 332(7539), 455–459. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>
- Ávila-Funes, J. A., Helmer, C., Amieva, H., Barberger-Gateau, P., Goff, M. L., Ritchie, K., ... Dartigues, J.-F. (2008). Frailty Among Community-Dwelling Elderly People in France: The Three-City Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(10), 1089–1096.
- Berlau, D. J., Corrada, M. M., & Kawas, C. (2009). The prevalence of disability in the oldest-old is high and continues to increase with age: findings from The 90+ Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(11), 1217–1225. <https://doi.org/10.1002/gps.2248>
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., & Lipton, R. B. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52(2), 231–238.
- Chien, W., & Lin, F. R. (2012). Prevalence of Hearing Aid Use Among Older Adults in the United States. *Archives of Internal Medicine*, 172(3), 292–293. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1408>
- Dartigues, J. F., Gagnon, M., Michel, P., Letenneur, L., Commenges, D., Barberger-Gateau, P., ... Salamon, R. (1991). Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence méthodes et résultats initiaux. *Revue neurologique*, 147(3), 225–230.
- Dealberto, M.-J., Mcavay, G. J., Seeman, T., & Berkman, L. (1997). Psychotropic Drug Use and Cognitive Decline Among Older Men and Women. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(5), 567–574. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199705\)12:5<567::AID-GPS552>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199705)12:5<567::AID-GPS552>3.0.CO;2-V)
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Thompkins, B. A. O. (1987). *CVLT: California Verbal Learning Test-Adult Version: Manual*. Psychological Corporation.
- Dessi, F., Maillet, D., Metivet, E., Michault, A., Clésiau, H. L., Ergis, A.-M., & Belin, C. (2009). Evaluation des capacités de mémoire épisodique de sujets âgés illettrés. *Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillessement*, 7(4), 287–296. <https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0184>
- Elst, W. V. D., Boxtel, M. P. J. V., Breukelen, G. J. P. V., & Jolles, J. (2005). Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(3), 290–302. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050344>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146–M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Grober, E., Lipton, R. B., Katz, M., & Sliwinski, M. (1998). Demographic Influences on Free and Cued Selective Reminding Performance in Older Persons. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 221–226. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.2.221.1177>
- Gussekloo, J., de Craen, A. J. M., Oduber, C., van Boxtel, M. P. J., & Westendorp, R. G. J. (2005). Sensory Impairment and Cognitive Functioning in Oldest-Old Subjects: The Leiden 85+ Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(9), 781–786. <https://doi.org/10.1097/00019442-200509000-00006>
- Hartikainen, S., & Klaukka, T. (2004). Use of psychotropics is high among very old people. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(11), 849–850. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0702-3>
- Helmer, C., Pérès, K., Pariente, A., Pasquier, F., Auriacombe, S., Poncet, M., ... Dartigues, J.-F. (2008). Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(5), 407–415. <https://doi.org/10.1159/000164692>
- Jacobs, J. M., Cohen, A., Ein-Mor, E., Maaravi, Y., & Stessman, J. (2011). Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 15(8), 678–682.
- Jonas, N. (2012). Pour les générations les plus récentes, les difficultés des adultes diminuent à l'écrit, mais augmentent en calcul, *Insee première*(1426).
- Kumari, M., Brunner, E., & Fuhrer, R. (2000). Minireview Mechanisms by Which the Metabolic Syndrome and Diabetes Impair Memory. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(5), B228–B232. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.5.B228>
- Lin, F. R., Yaffe, K., Xia, J., Xue, Q.-L., Harris, T. B., Purchase-Helzner, E., ... Simonsick, E. M. (2013). Hearing Loss and Cognitive Decline Among Older Adults. *JAMA Internal Medicine*, 173(4). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.1868>
- Linjakumpu, T., Hartikainen, S., Klaukka, T., Koponen, H., Kivelä, S.-L., & Isoaho, R. (2002). Psychotropics among the home-dwelling elderly—increasing trends. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(9), 874–883. <https://doi.org/10.1002/gps.712>
- Ltd, B. P. G. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(4), 416–418. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.416>
- Maillet, D., Matharan, F., Le Clésiau, H., Bailon, O., Pérès, K., Amieva, H., & Belin, C. (2016). TNI-93: A New Memory Test for Dementia Detection in Illiterate and Low-Educated Patients. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw065>

- Mänty, M., Ekmann, A., Thinggaard, M., Christensen, K., & Avlund, K. (2012). Fatigability in Basic Indoor Mobility in Nonagenarians. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(7), 1279–1285. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04034.x>
- Marengoni, A., Winblad, B., Karp, A., & Fratiglioni, L. (2008). Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *American Journal of Public Health*, *98*(7), 1198–1200. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.121137>
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, *47*(5), 1113–1124. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.5.1113>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939–944.
- Melzer, D., Tavakoly, B., Winder, R. E., Masoli, J. A. H., Henley, W. E., Ble, A., & Richards, S. H. (2015). Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age and Ageing*, *44*(1), 46–53. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu113>
- Norman, M. A., Evans, J. D., Miller, W. S., & Heaton, R. K. (2000). Demographically Corrected Norms for the California Verbal Learning Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*(1), 80–94. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200002\)22:1;1-8;FT080](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;FT080)
- Park, D. C. (2000). *Cognitive Aging: A Primer*. Psychology Press.
- Paterniti, S., Dufouil, C., & Alperovitch, A. (2002). Long-Term Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in the Elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *22*(3), 285–293.
- Pérès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., ... Dartigues, J.-F. (2012). Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health*, *12*, 558. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-558>
- Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Dartigues, J.-F., & PAQUID. (2003). [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Revue Neurologique*, *159*(4), 405–411.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. (Presses Universitaires de France). Paris, France.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., ... Hofman, A. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, *43*(2), 250–260.
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Han, D., Leoutsakos, J. S., Lyketsos, C. G., Rabins, P. V., ... Tschanz, J. T. (2012). The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(12), 1248–1257. <https://doi.org/10.1002/gps.3769>

- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
- Singer, T., Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (2003). Plasticity of memory for new learning in very old age: A story of major loss? *Psychology and Aging*, *18*(2), 306–317. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.306>
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory*, *6*(2), 174–215.
- Strachan, M. W., Deary, I. J., Ewing, F. M., & Frier, B. M. (1997). Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, *20*(3), 438–445.
- Tannenbaum, D. C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J., & Carnahan, R. (2012). A Systematic Review of Amnesic and Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment Induced by Anticholinergic, Antihistamine, GABAergic and Opioid Drugs. *Drugs & Aging*, *29*(8), 639–658. <https://doi.org/10.1007/BF03262280>
- The Eye Diseases Prevalence Research Group. (2004). Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the United States. *Archives of Ophthalmology*, *122*(4), 477–485. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.4.477>
- United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division. (2015). World Population Ageing 2015, ((ST/ESA/SER.A/390)).
- van den Berg, E., Biessels, G. J., de Craen, A. J. M., Gussekloo, J., & Westendorp, R. G. J. (2007). The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*, *69*(10), 979–985. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271381.30143.75>
- Waidmann, T. A., & Liu, K. (2000). Disability trends among elderly persons and implications for the future. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *55*(5), S298-307.

Table 1: Comparison of socio-demographic characteristics of the participants with complete and unrealized TNI-93

| Socio-demographic variables | Population with complete TNI-93 n= 290 | Population with unrealized TNI-93 n= 62 | p-value (Fisher exact/ χ^2 /t-test) |
|--|---|--|---|
| Female n(%) | 137(47.24%) | 34(54.84%) | 0.2773 |
| Age (years) means (SD) | 87.54 (4.92) | 90.97 (5.56) | <0.0001 |
| Educational level <CEP n(%) | 118 (40.69%) | 25 (40.32%) | 0.9574 |
| MMSE mean score/30 (SD) (MD=13) | 25.78 (2.83) | 23.84 (3.57) | 0.0006 |
| IADL dependency n(%) | 134 (46.21%) | 51 (82.26%) | <0.0001 |
| Depressive symptomatology (MD=44) n(%) | 30 (11.07%) | 9 (24.32%) | 0.0332 |
| Institutionalization n(%) | 16 (5.52%) | 11 (17.74%) | 0.0028 |

CEP: Certificat d'Etudes Primaires equivalent to Primary School Diploma

MMSE: Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975)

IADL: Instrumental Activities of Daily Living (Lawton & Brody, 1969)

MD: Missing Data

Table 2: Normative scores for the TNI-93 in non-demented participants aged 80 and over by age and gender

| N=288 | Female | | | Male | | | | |
|--------------------------|--------|-----------|--------|--------|--------|-----------|--------|--------|
| | N=54 | | | N=86 | | | | |
| | Naming | Immediate | Free | Total | Naming | Immediate | Free | Total |
| | recall | recall | recall | recall | recall | recall | recall | recall |
| <u>80-86 years N=140</u> | | | | | | | | |
| 5% | 7 | 6 | 4 | 8 | 8 | 7 | 4 | 8 |
| 10% | 8 | 8 | 5 | 8 | 8 | 7 | 5 | 8 |
| 25% | 8 | 8 | 7 | 9 | 9 | 8 | 6 | 9 |
| 50% | 9 | 9 | 8 | 9 | 9 | 8 | 7 | 9 |
| 75% | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 9 |
| | Female | | | Male | | | | |
| | N=83 | | | N=65 | | | | |
| | Naming | Immediate | Free | Total | Naming | Immediate | Free | Total |
| | recall | recall | recall | recall | recall | recall | recall | recall |
| <u>≥87years N=148</u> | | | | | | | | |
| 5% | 8 | 6 | 3 | 8 | 7 | 7 | 3 | 7 |
| 10% | 8 | 7 | 4 | 8 | 8 | 7 | 4 | 7 |
| 25% | 9 | 8 | 6 | 9 | 8 | 8 | 5 | 8 |
| 50% | 9 | 9 | 7 | 9 | 9 | 9 | 6 | 9 |
| 75% | 9 | 9 | 8 | 9 | 9 | 9 | 7 | 9 |

Table 3: Normative scores of Intrusion of TNI-93 in non-demented participants aged 80 and over

| <hr/> | |
|-------|------------------|
| N=288 | Intrusions total |
| <hr/> | |
| 95% | 2 |
| 90% | 1 |
| 75% | 0 |
| 50% | 0 |
| 25% | 0 |

Table 4: Comparison of socio-demographic characteristics for dementia detection

| Socio-demographic variables | Population included | Population excluded | Comparison p (χ^2 /t-test) |
|--|---------------------|---------------------|-------------------------------------|
| | n= 355 | n= 127 | |
| Gender n (%) Female | 166(46.76%) | 83(65.35%) | 0.0003 |
| Age (years) means (SD) | 87.86(4.99) | 91.48(5.70) | <0.0001 |
| Educational level <CEP n(%) (MD=1) | 150(42.25%) | 63(50.00%) | 0.1326 |
| MMSE mean score/30 (SD) (MD=31) | 24.61(3.99) | 19.61(6.22) | <0.0001 |
| IADL dependency n(%) | 193(54.37%) | 116(91.34%) | <0.0001 |
| Depressive symptomatology (MD=97) n(%) | 42(12.80%) | 19(33.33%) | <0.0001 |
| Institutionalization n(%) | 31(8.73%) | 45(35.43%) | <0.0001 |

CEP: Certificat d'Etudes Primaires equivalent to Primary School Diploma

MMSE: Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975)

IADL: Instrumental Activities of Daily

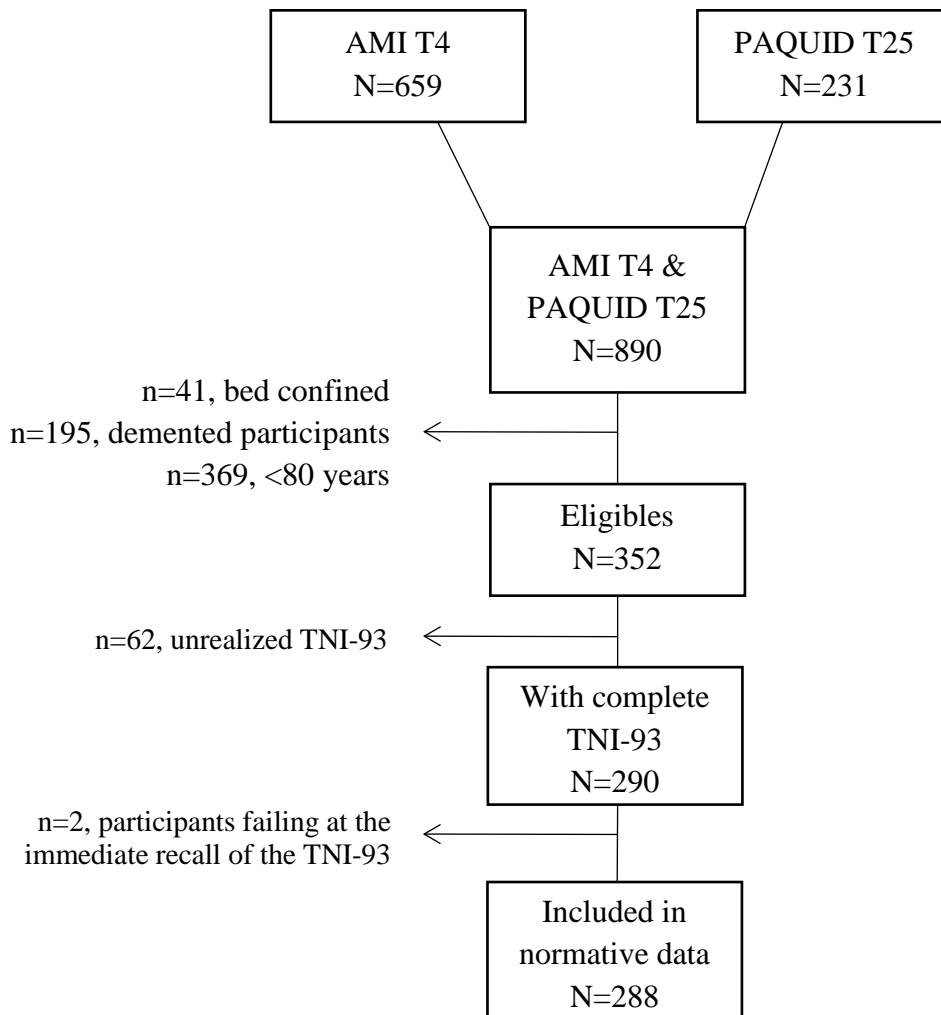
Living

MD: Missing Data

Table 5: Dementia detection scores for the TNI-93 free recall and total recall in participants aged 80 and over

| N=355 | Sensitivity % | Specificity % | PPV % | NPV % | Youden Index | Area Under the Curve (AUC) |
|--|------------------|------------------|----------|----------|-----------------|-------------------------------------|
| Free recall < 4 or fail after 3 immediate recalls | 67.69 | 94.14 | 72.13 | 92.86 | 0.62 | 0.81 |
| Total recall (free recall + cued recall) < 9 or fail after 3 immediate recalls | 67.69 | 80.34 | 43.56 | 91.73 | 0.48 | 0.79 |
| If free recall <4 or total recall <9 or fail after 3 immediate recalls | 80.00 | 78.62 | 45.61 | 94.61 | 0.59 | 0.74 |

Figure 1: Flow-chart



V. DISCUSSION

Le nombre de personnes très âgées devrait augmenter de 61 % dans les quinze prochaines années et représenter près de 202 millions de personnes dans le monde en 2030 (United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2015). Face à cette perspective, l'approfondissement de la connaissance de cette population devient une nécessité. Dans un premier temps, nous avons souhaité contribuer aux connaissances sur les personnes très âgées en proposant une synthèse des données disponibles avec un regard à la fois épidémiologique et neuropsychologique. Dans un second temps, nous avons établi des données normatives pour sept tests neuropsychologiques utilisés dans la pratique clinique. Nous avons, enfin, proposé un outil neuropsychologique adapté à l'évaluation de la mémoire épisodique des personnes très âgées.

A. SYNTHÈSE

Les principales leçons tirées de la synthèse épidémiologique et neuropsychologique des données relatives aux sujets très âgés permettent d'identifier deux axes prépondérants de discussion portant sur l'évaluation neuropsychologique et la démence.

1. L'ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE POUR LES SUJETS TRÈS ÂGÉS

L'évaluation neuropsychologique repose avant tout sur une bonne connaissance de la population étudiée. L'identification des spécificités cliniques des sujets très âgés conduit au questionnement des outils utilisés. Comme nous l'avons vu, le très grand âge s'accompagne de nombreuses problématiques de santé, et est la résultante d'un déclin cognitif lié à l'âge amorcé de longues années auparavant. De surcroît, les pathologies (Roriz-Cruz et al., 2007), les troubles neurosensoriels (Amieva et al., 2015 ; Gussekloo et al., 2005), l'IMC (Xu et al., 2011), la polymédication (Ancelin et al., 2006 ; Dealberto et al., 1997 ; Tannenbaum et al., 2012) ou encore le niveau d'étude souvent bas dans cette catégorie d'âge (Lezak, 2004) viennent s'ajouter aux facteurs susceptibles d'altérer la cognition.

Dans ce contexte, les cliniciens confrontés à cette population rencontrent les plus grandes difficultés à déterminer si les déficits cognitifs sont liés à l'apparition d'une pathologie démentielle ou à la combinaison de multiples facteurs interférant avec la cognition. Le manque de normes et d'outils adaptés participe aux difficultés de l'évaluation neuropsychologique des personnes très âgées.

L'évaluation neuropsychologique doit tenir compte de différents facteurs pouvant influencer la cognition afin de déterminer l'origine d'un déclin objectivé par les tests. Plusieurs propositions peuvent être faites pour améliorer l'évaluation neuropsychologique pour la population très âgée. D'une part, une anamnèse complète est indispensable, elle doit pouvoir s'appuyer sur les éléments rapportés par la personne elle-même mais également par ses proches. Il est cependant vain de considérer qu'il est possible de prendre en compte l'ensemble des facteurs impactant la cognition. Les temps d'évaluation devraient être réduits

pour minimiser l'effet de la fatigabilité sur les performances cognitives. Enfin, les outils devraient pouvoir évaluer les fonctions cognitives sans être biaisés par les déficits visuels ou auditifs, mais aussi être relativement indépendants de l'influence du niveau d'étude.

Une évaluation neuropsychologique performante devrait permettre une meilleure précision diagnostique pour cette population. Néanmoins, d'un point de vue éthique, on pourrait s'interroger sur l'intérêt de poser un diagnostic de démence à une personne âgée de plus de 90 ans. Le diagnostic de démence ou de trouble neurocognitif majeur constitue le point de départ d'une objectivation des difficultés rencontrées. Il permet une reconnaissance des troubles de la personne et ainsi une identification des capacités préservées et atteintes. Les personnes très âgées diagnostiquées peuvent alors bénéficier de protocoles observationnels et thérapeutiques médicamenteux ou non médicamenteux. Par ailleurs, la reconnaissance des troubles cognitifs est un facteur décisif dans la prise en charge adaptée et raisonnée des personnes âgées. Elle permet une personnalisation des soins pour chaque patient, en lui reconnaissant ses difficultés particulières, en se donnant les moyens de les expliquer à son entourage et notamment aux aidants professionnels et non professionnels.

2. LA DEMENCE DES SUJETS TRES AGES

Le diagnostic clinique de démence repose sur l'objectivation d'un déclin cognitif suffisamment sévère pour entraîner un déclin fonctionnel (American Psychiatric Association, 2013). Or, dans le très grand âge, identifier un déclin cognitif pathologique ou un déclin fonctionnel lié à une altération cognitive est particulièrement complexe.

Du point de vue neurologique, nombre d'études montrent une physiopathologie sous-jacente menant à la démence notablement différente entre les très âgés et les plus jeunes.

L'étude longitudinale de Balasubramanian et al. (2012) s'est intéressée au lien entre la trajectoire des performances cognitives des sujets très âgés non déments et la densité lésionnelle des marqueurs neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Les 58 sujets âgés de 90 ans et plus ont reçu un examen neuropsychologique comprenant le Modified MMSE et le CVLT II, tous les six mois pendant trois ans jusqu'au décès. Cette étude montre une absence d'association entre les marqueurs neuropathologiques *post-mortem* et la trajectoire des performances cognitives chez les *oldest old* non déments.

Dans le contexte de la démence cette fois, l'étude de Stricker et al. (2011) montrait des spécificités morphométriques de la maladie d'Alzheimer telles que la réduction du volume hippocampique et la diminution de l'épaisseur corticale moins saillantes chez les sujets déments très âgés (comparés aux non déments du même âge) que les sujets déments plus jeunes (Stricker et al., 2011).

D'autre part, l'étude menée par Savva et al. (2009) a montré une association entre le diagnostic de démence et les lésions neuropathologiques statistiquement moins importante chez les *oldest old* que chez les plus jeunes. Ainsi, même si l'atrophie corticale et hippocampique reste associée au diagnostic de démence chez les plus jeunes comme chez les *oldest old*, l'expression clinique de la démence chez les *oldest old* serait conditionnée par une moindre charge lésionnelle en termes de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires.

Les travaux de Haroutunian et al. (2008) confortent ces résultats. Cette étude *post-mortem* s'est intéressée à la relation entre la sévérité de la démence et la densité de lésions dégénératives de la maladie d'Alzheimer (plaques amyloïdes et DNF) sur un échantillon de 317 sujets volontaires divisés en trois groupes d'âge (60-80 ans, 81-89 ans et 90-107 ans). Le diagnostic de démence a été fait *post-mortem* selon la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) à partir des données qui avaient été recueillies dans les six mois précédant le décès des sujets. Les résultats de cette étude ont montré une association significative entre une augmentation de la densité lésionnelle cérébrale et l'augmentation de la sévérité de la démence chez les plus jeunes, une association qui n'était pas observée chez les sujets de plus de 80 ans. La faible association anatomo-clinique s'explique à la fois par la présence de nombreuses lésions chez les *oldest old* non déments et par le faible différentiel du point de vue de la charge lésionnelle chez les *oldest old* déments.

Une autre étude menée par Middleton et al. (2011) sur un large échantillon de 2014 sujets âgés de 70 ans et plus au décès, montre également cette absence d'association entre les lésions neuropathologiques *post-mortem* et le diagnostic clinique de démence des sujets très âgés. Cette étude transversale montre que la force de l'association entre le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer et la présence de DNF est statistiquement plus faible chez les *oldest old* (85 ans et plus) que chez les plus jeunes (70-84 ans). De plus, l'analyse de la valeur prédictive des caractéristiques neuropathologiques sur le diagnostic de démence montre de moindres sensibilité et spécificité dans le groupe des *oldest old* comparées aux sujets plus jeunes.

De plus, l'étude de Brayne et al. (2009) portant sur un échantillon 213 sujets âgés de plus de 80 ans au décès issus de l'étude *Cambridge City over-75s Cohort* a examiné les associations entre différents marqueurs neuropathologiques et le diagnostic de démence. Le diagnostic neuropathologique a été établi indépendamment du diagnostic clinique qui a été réalisé rétrospectivement à partir des données recueillies au cours des 23 années de suivi auprès des participants, des proches et du certificat de décès. Cette étude montre une association faible entre le diagnostic neuropathologique et le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer. Les lésions neuropathologiques de type Alzheimer et cérébrovasculaires étaient fréquentes à la fois chez les *oldest old* déments et les non déments. Cette étude met en exergue une variété importante de lésions indépendamment associées au diagnostic clinique de démence, à savoir des plaques amyloïdes au niveau des régions hippocampiques et entorhinales, des DNF corticales, une altération de la substance blanche, des corps de Lewy (présents chez 20 % des sujets déments) et une atrophie hippocampique.

L'ensemble de ces études montre une faible corrélation entre le diagnostic clinique d'une démence et la présence des lésions neuropathologiques. Ces études suggèrent également l'implication d'autres facteurs dans l'expression de la démence dans le très grand âge. Néanmoins, il est possible que l'existence de lésions neuropathologiques observables chez les sujets non déments s'explique par la présence d'une phase infra-clinique de démence au moment du décès.

D'autres travaux ont investigué la fréquence, l'implication et l'éventuel impact des pathologies cérébrovasculaires dans la démence. Dans ce contexte, l'étude *post-mortem* de Corrada et al. (2016) s'est intéressée à la prévalence des micro-AVC et à leur association avec la démence dans le très grand âge. Cette étude a inclus 213 *oldest old* (âge moyen de 97 ans)

dont le diagnostic *post-mortem* de démence s'est basé sur des données du patient, des données recueillis auprès de leur proches et complétées par les données de l'imagerie cérébrale *post-mortem* indépendamment des données des micro-AVC. Les résultats montraient que plus de la moitié des *oldest old* présentaient des micro-AVC et que 52 % d'entre eux souffraient de démence. En plus de cette prévalence importante de micro-AVC, cette étude a montré que les micro-AVC et les DNF contribuaient de façon indépendante et dans une même magnitude à la présence de démence dans cette population. Il est à noter qu'aucune association n'a pu être établie entre les micro-AVC et les leucoencéphalites. En revanche, ces deux pathologies étaient indépendamment fortement associées à la démence, suggérant des processus physiopathologiques distincts.

À partir de techniques d'imagerie cérébrale *post-mortem* cette fois, Polvikoski et al. (2010) ont étudié les liens qu'entretiennent les hypersignaux de la substance blanche (HSB) représentant les altérations vasculaires de l'intégrité de la substance blanche avec les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Parmi les 132 sujets âgés de plus de 85 ans de l'étude, plus de la moitié présentaient des HSB profonds en région frontale. Ils montrent une association entre les DNF et les HSB profonds et périventriculaires reflétant les pathologies des petits vaisseaux.

L'association entre pathologies cérébrovasculaires et démence reste présente dans le très grand âge (Corrada et al., 2016 ; de Leeuw, 2001 ; Jack et al., 2014). L'ensemble de ces études suggèrent ainsi l'implication de ce type de lésions pathologiques dans le processus démentiel chez les sujets *oldest old*.

À la lumière des travaux précédents, il semblerait nécessaire d'approfondir davantage la connaissance de la physiopathologie conduisant à la démence chez les très âgés. Une meilleure connaissance dans ce domaine pourrait ainsi aider, par exemple, à l'établissement de biomarqueurs susceptibles de fournir des informations clef pour le diagnostic de démence des *oldest old*.

De plus, les études s'intéressant aux facteurs de risque de démence montrent des effets contradictoires de certains facteurs « traditionnellement » associés à la démence. C'est notamment le cas pour le diabète de type 2 (Hassing et al., 2002), l'HTA (Corrada et al., 2017 ; Rastas et al., 2010) et l'APOE4 (Corrada, Paganini-Hill, Berlau, & Kawas, 2013 ; Juva et al., 2000) mais aussi pour les facteurs protecteurs comme l'APOE2 (Lucca et al., 2013). Il faut néanmoins rester prudent quant à l'interprétation des résultats ne montrant plus d'effet des facteurs de risque classiquement rencontrés dans le risque de développer une démence. Ces facteurs sont également des facteurs de risque de décès, de ce fait, il existe un fort effet lié à la sélection par la mort. Par définition, les *oldest old* ont survécu aux effets des facteurs de risque. Ainsi, l'absence d'association entre les facteurs et le risque de développer une démence dans le très grand âge ne signifie pas nécessairement que ces facteurs n'ont plus d'impact.

En outre, les nombreuses comorbidités dont souffrent les personnes très âgées sont autant de facteurs de confusion quand il s'agit de définir la démence.

Dans ce contexte, l'incidence et la prévalence de la démence des personnes très âgées varient considérablement d'une étude à l'autre (Gardner et al., 2013). Pour comprendre la dynamique qu'entretiennent la survie, la survenue de la démence et les comorbidités, il est indispensable de se donner les moyens de renforcer les études épidémiologiques dans le très

grand âge. Face à ce besoin, l'*International Centenarian Consortium - Dementia* (Brodaty et al., 2016) a été récemment constitué afin de clarifier les taux d'incidence et de prévalence de la démence, spécifier les facteurs de risque et décrire les profils cognitifs et fonctionnels dans la population très âgée. Il se base sur les données de 17 études menées en Asie, en Europe, en Amérique et en Océanie. Ces futurs travaux promettent d'apporter davantage de clarté sur l'épidémiologie de la démence dans le très grand âge.

B. DES NORMES ADAPTEES AUX SUJETS TRES AGES

Les données normatives sur la cognition des personnes très âgées sont largement insuffisantes. Ce travail de thèse a ainsi proposé des normes pour sept tests neuropsychologiques couramment utilisés dans la pratique clinique : le MMSE (Folstein et al., 1975), le test de rétention visuelle de Benton en reconnaissance (Benton, 1965), le set test d'Isaacs (Isaacs & Kennie, 1973), le sous-test des codes de la WAIS (Wechsler, 1981), le test de barrage de Zazzo (barrage simple, version en 8 lignes) (Zazzo, 1974), le test des paires associées de Wechsler (Wechsler, 1945) et le test des similitudes de Wechsler (Wechsler, 1981). Elles ont été réalisées à partir d'un échantillon de 283 sujets âgés de 80 ans et plus en population.

Comme attendu, les performances cognitives étaient plus basses pour les plus âgés et plus élevées pour les sujets de plus haut niveau d'éducation excepté pour le test des similitudes de Wechsler (Wechsler, 1981) pour lequel il n'y avait pas d'effet de l'âge. Ces résultats sont consistants avec la littérature. De nombreuses études ont montré l'impact de l'âge et du niveau d'études sur la cognition (Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli, & Gómez, 2000). Par ailleurs, il est bien admis que le vieillissement a un impact limité sur la mémoire sémantique en lien avec l'intelligence cristallisée (Horn, 1982).

Dans notre étude, les normes sont stratifiées selon l'âge et le niveau d'étude. Contrairement aux normes établies sur la même cohorte par Lechevallier-Michel et al. en 2004 (Lechevallier-Michel et al., 2004), seuls deux groupes de niveau d'étude ont pu être différenciés, en raison de la taille de l'échantillon. Dans notre étude, les performances cognitives ne sont pas influencées par le genre après 80 ans. Pourtant, chez les plus jeunes, l'influence du genre sur les capacités cognitives est bien connue. Les femmes présentent de meilleures performances que les hommes dans les tâches impliquant les capacités verbales alors que les hommes ont tendance à présenter de meilleures performances aux épreuves faisant appel aux capacités visuo-spatiales (Kramer, Delis, & Daniel, 1988 ; Reite, Cullum, Stocker, Teale, & Kozora, 1993). D'autres études, portant sur les sujets très âgés, ont montré une absence de l'effet du genre sur les performances cognitives (Hassing, Wahlin, & Bäckman, 1998) et sur le déclin cognitif (Gerstorff, Herlitz, & Smith, 2006).

Indispensables dans la pratique clinique, ces normes permettent aux cliniciens de situer les performances d'un sujet très âgé. Cependant, il faut rester prudent quant à l'utilisation des données normatives. La norme ne constitue pas un élément permettant de diagnostiquer une démence. Elle renseigne sur le niveau de performances obtenues par un sujet par rapport à un ensemble de sujets compris dans la même catégorie d'âge et de niveau d'étude. Lorsque des normes inappropriées sont utilisées, les sujets peuvent se voir attribuer

de façon erronée un déficit cognitif ou à l'inverse être considérés exempts de déficit cognitif. L'utilisation adéquate de normes doit respecter la proximité entre le sujet évalué par le clinicien et ceux ayant constitué l'échantillon d'analyse des normes. Ces normes n'ont donc pas vocation à être utilisées indépendamment du contexte culturel. L'établissement de normes auprès de différentes populations serait nécessaire pour utiliser ces outils neuropsychologiques au sein d'autres cultures.

De plus, l'utilisation de normes obsolètes peut, potentiellement, mener à un sous-diagnostic. Plusieurs études ont montré une augmentation générale des capacités cognitives de génération en génération (Dickinson & Hiscock, 2011 ; Trahan et al., 2014). Les personnes d'une génération présentent de meilleures performances que des personnes ayant le même âge mais appartenant à une (ou des) génération(s) antérieure(s). Cet accroissement général du niveau cognitif est à mettre en lien avec l'amélioration des conditions environnementales, de l'accès à l'éducation, de la qualité de vie et de l'état de santé général. Ce phénomène est connu comme « l'effet de cohorte » ou « l'effet Flynn ». Des analyses supplémentaires pourraient être menées pour étudier cet effet sur ces normes mises en perspectives avec celles proposées par Lechevallier-Michel et al. (2004) sur la même cohorte.

L'avantage principal de ce travail repose sur l'établissement de données normatives à partir d'un échantillon de sujets très âgés non déments en population. Le protocole de recherche de la cohorte PAQUID permet non seulement d'obtenir des données sur un échantillon de sujets très âgés mais également d'identifier de manière systématique les sujets présentant une démence. Toutefois, certaines sous-catégories des normes présentent un nombre restreint de sujets en raison de la taille de l'échantillon.

La définition de scores seuils permettant de discriminer les sujets souffrant de démence parmi les sujets très âgés reste à établir pour ces sept tests neuropsychologiques. Incontestablement, la « boîte à outils » du neuropsychologue devrait être enrichie de plus de normes et d'outils adaptés aux personnes très âgées.

C. LE TEST DES NEUF IMAGES DU 93 (TNI-93), UN OUTIL NEUROPSYCHOLOGIQUE ADAPTE POUR LES SUJETS TRES AGES ?

Une mesure neuropsychologique doit pouvoir refléter le processus cognitif sans être altérée par les particularités cliniques des sujets très âgés. L'interprétation des performances obtenues aux outils traditionnellement utilisés doit être réalisée avec précaution, puisqu'ils ont été construits initialement pour d'autres populations.

Au-delà des outils classiquement utilisés, le TNI-93 présente des caractéristiques qui correspondent aux spécificités des personnes très âgées. C'est un test court, facilement accepté, évaluant la mémoire épisodique, proposant un encodage multimodal et exempt de l'effet du niveau d'étude. Notre travail apporte des données normatives stratifiées par l'âge et le sexe ainsi que des propriétés de détection de la démence du TNI-93.

Par ailleurs, le test présente une bonne sensibilité ($Se = 67,69\%$), une très bonne spécificité ($Sp = 94,14\%$), une bonne valeur prédictive positive ($VPP = 72,13\%$) et une très bonne valeur prédictive négative ($VPN = 92,86\%$). La valeur optimale de l'indice de Youden

(0,62) correspond à un rappel libre inférieur à quatre ou un échec après trois rappels immédiats.

Un des atouts de ce travail est qu'il s'appuie sur les cohortes en population AMI et PAQUID. Ces deux cohortes comportent une démarche systématique d'identification des sujets déments permettant de poser un diagnostic clinique documenté. Celui-ci a été posé indépendamment des performances obtenues au TNI-93. Ainsi, les normes ont été établies sur un échantillon excluant les sujets diagnostiqués déments tandis que dans l'étude sur les propriétés de détection de la démence du TNI-93, les sujets déments ont pu être pris en compte.

Dans les centres mémoire, l'évaluation de la mémoire épisodique reste une priorité lorsqu'une démence de type maladie d'Alzheimer est suspectée. La plupart des tests d'évaluation de la mémoire épisodique requièrent des capacités de lecture et d'attention prolongée. De plus, les performances à ces tests sont fortement influencées par le niveau d'éducation (Elst et al., 2005 ; Grober, Lipton, Katz, & Sliwinski, 1998 ; Norman, Evans, Miller, & Heaton, 2000).

Quelques rares outils adaptés ont été développés pour les personnes âgées présentant des troubles sensoriels, néanmoins ils n'ont pas été validés dans le contexte français. Par exemple, Busse et al. (Busse, Sonntag, Bischkopf, Matschinger, & Angermeyer, 2002) ont proposé une version du MMSE en allemand adaptée aux personnes présentant des troubles visuels (*MMSE-blind*). Les items faisant appel aux capacités visuelles ont été exclus du test donnant lieu à une évaluation sur 22 items. Les auteurs ont proposé des données normatives pour différentes catégories d'âge comprenant les personnes très âgées (75-79 ans ; 80-84 ans ; 85 ans et plus). Toutefois, l'évaluation neuropsychologique ne permet pas d'apprécier l'ensemble des fonctions évaluées dans la version classique du MMSE et il est important de rappeler que les deux versions ne sont pas équivalentes.

VI. PERSPECTIVES

De nombreuses recherches doivent être développées pour pouvoir appréhender l'arrivée massive de cette nouvelle frange de la population. Parmi celles-ci et à l'issue de ce travail, nous souhaitons dégager trois perspectives distinctes portant sur des travaux en cours sur l'évaluation des limitations d'activités des personnes très âgées, sur les facteurs de risque et protecteurs du développement de la démence et enfin sur les hypothèses explicatives de la longévité.

A. EVALUER LES LIMITATIONS D'ACTIVITES ? UNE ETUDE EN COURS DE VALIDATION D'UNE ECHELLE DES IADL

Le diagnostic de démence ou de trouble neurocognitif majeur est établi lorsque les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie dans les actes du quotidien (American Psychiatric Association, 2013). Or, le vieillissement normal est marqué par un déclin cognitif d'une part, et une augmentation des limitations d'activités quotidiennes d'autre part. L'origine des limitations d'activités dans le vieillissement serait liée au vieillissement global du corps, aux multiples pathologies et problématiques de santé (insuffisance cardiaque, respiratoire, arthrose, fonte musculaire, troubles sensoriels etc.), et aux facteurs externes telles que les attentes sociales et familiales. Les limitations fonctionnelles sont le reflet de changements de capacités mais également d'adaptations de la personne dans un contexte social et environnemental. Le très grand âge est alors le résultat d'un vieillissement d'éléments à la fois cognitifs, fonctionnels, culturels et dépendants des représentations de la vieillesse. Il devient alors extrêmement difficile d'identifier les liens qu'entretiennent la cognition et le fonctionnement au quotidien des sujets très âgés. L'échelle des IADL de Lawton et Brody (1969) est certainement l'outil le plus utilisé en pratique clinique et en recherche. L'intérêt de cette échelle n'est plus à démontrer, cependant, peu d'études montrent l'intérêt spécifiquement chez les personnes très âgées (Berlau et al., 2012 ; Houwelingen et al., 2014 ; Kingston et al., 2012).

L'échelle de Lawton et Brody permet d'évaluer les capacités fonctionnelles dans différentes activités instrumentales de la vie quotidienne, néanmoins, elle ne prend pas en compte la part d'adaptation avec l'environnement ou les difficultés individuelles rencontrées. Pour exemple, Madame A. âgée de 95 ans est une des participantes rencontrées dans la cadre du recueil de données de l'étude PAQUID. Elle vit seule à son domicile, pour autant, sa fille est très présente et a mis en place des aides pour ne pas qu'elle se fatigue au quotidien eu égard à son âge. Ainsi, le ménage, les courses, les documents administratifs et son budget sont gérés par sa fille aidée par une auxiliaire de vie. Dès que Madame A. a besoin de quelque chose, elle passe systématiquement par sa fille et l'appelle avec le numéro préenregistré du téléphone. Comment doit-on coter ses réponses aux IADL ? Peut-on dire qu'elle est dépendante ? Un autre exemple, Madame B., 93 ans, participante de l'étude PAQUID souffre de troubles visuels et ne peut plus lire les étiquettes des produits à l'épicerie. Seule, elle ne peut plus choisir les produits dans les rayons, pourtant, elle s'y rend seule, connaît parfaitement sa liste de courses, mais demande à l'épicier de l'aider à sélectionner les

produits. Peut-on dire que Madame B. fait ses courses de façon indépendante ? Ou, qu'elle a besoin d'être accompagnée, quelle que soit la course ? Comment différencier alors une capacité fonctionnelle compensée ou encore adaptée en fonction de l'environnement ?

Pour répondre à ce besoin, en collaboration avec d'autres membres de l'équipe, nous avons pu adapter l'échelle des IADL de Lawton et Brody (Lawton & Brody, 1969) en reprenant six des items proposés initialement. L'échelle nommée « échelle écologique des IADL » s'appuie sur l'auto-déclaration du sujet et sur des mises en situation. Les proches peuvent également compléter l'information recueillie. Elle comprend six items portant sur l'utilisation du téléphone, les courses, la préparation du repas, les transports, la gestion des médicaments et le budget (Figure 8). Contrairement à l'échelle initiale, et en raison de l'évolution des pratiques culturelles, nous avons inclus l'item portant sur la préparation du repas autant pour les femmes que pour les hommes. Une première partie de l'échelle consiste à interroger le sujet sur les habitudes au quotidien (« Habituellement, utilisez-vous le téléphone ? »). Le sujet répond par une de ces trois réponses : « oui », « oui mais pas totalement » (« décroche mais ne téléphone pas, compose les numéros seulement s'ils sont affichés près du téléphone... ») ou « non ». Lorsque le sujet répond « oui mais pas totalement » ou « non », il est demandé de renseigner « quelle est (sont) la (ou les) raison(s) principale(s) ? ». Le clinicien doit alors sélectionner l'explication principale, parmi la liste suivante : limitation physique, cognitive, psychologique, environnementale, liée aux attentes sociales, autres... Des exemples peuvent être donnés pour illustrer ces limitations. La dernière partie est proposée à tous les sujets. Une mise en situation de la tâche quotidienne interrogée doit être réalisée. Par exemple, pour l'utilisation du téléphone, il est demandé au sujet d'appeler son médecin traitant. La tâche est cotée selon que le sujet a correctement réalisé, incorrectement réalisé ou refusé la tâche.

A) Téléphone

Habituellement, utilisez-vous le téléphone (téléphone spontanément, recherche les numéros, compose les numéros, interagit au téléphone, peut retenir une information donnée au téléphone)?

Oui

Oui mais pas totalement (décroche mais ne téléphone pas, fait uniquement lorsque le conjoint est absent, compose les numéros seulement s'ils sont affichés près du téléphone... etc.)

Non

Si « oui mais pas totalement » ou « non », depuis quand ? Y a-t-il eu un événement particulier ?

.....

.....

Depuis un an, je me sens moins à l'aise, j'ai plus de difficultés à utiliser le téléphone ?

Non (fait de la même manière) Oui NSP

Si « oui mais pas totalement » ou « non », quelle est (sont) la (ou les) raison(s) principale(s) ? (selon l'appréciation du clinicien)

| L | Type de limitation | Exemples |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> (L1) | Limitation physique | Handicap, Arthrose, Déficit visuel ou auditif, Douleur, Confinement au lit ... etc. |
| <input type="checkbox"/> (L2) | Limitation cognitive | Ne le fait plus spontanément, Ne peut pas rapporter ce qui a été dit lors de l'appel, Atteinte cognitive diagnostiquée, Ne peut plus trouver les numéros, les composer...etc. |
| <input type="checkbox"/> (L3) | Limitation psychologique | Psychopathologie, Apathie, Anxiété liée au téléphone, au fait de répondre, Dépression...etc. |
| <input type="checkbox"/> (L4) | Limitation environnementale | Institution, Pas de téléphone, Pas de réseau...etc. |
| <input type="checkbox"/> (L5) | Limitation liée aux attentes sociales | Son proche le fait à sa place, Isolement...etc. |
| <input type="checkbox"/> (L6) | Limitation autre | |

Je vais vous demander d'appeler votre médecin par téléphone. Nous ne ferons pas partir l'appel. Avant la première sonnerie, nous raccrocherons (utilisation du téléphone du sujet).

Correctement réalisé *

Incorrectement réalisé

Refus

*Coter « Correctement réalisé » si le sujet recherche le numéro de téléphone (annuaire, carnet d'adresses, numéro préenregistré), prend le téléphone, compose le numéro ou appuie sur le bouton du numéro préenregistré.

Commentaire :

.....

.....

Figure 8 : Extrait de l'échelle écologique des IADL

Dans un premier temps, une étude pilote au domicile des participants de l'étude AMI (suivi à 6 ans) et de l'étude des Trois Cités (3C) (suivi à 14 ans) (n = 21) a été réalisée pour déterminer la faisabilité et l'intérêt clinique de l'échelle écologique des IADL. L'étude AMI a précédemment été présentée. L'étude 3C est une cohorte en population multicentrique longitudinale initialement conçue pour évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires de la démence. Les sujets âgés de 65 ans et plus ont été recrutés aléatoirement à partir des listes électorales de Bordeaux, Dijon et Montpellier et leurs proches banlieues (3C Study Group,

2003). La passation de l'échelle écologique des IADL a été réalisée par des psychologues formées. En moyenne, les sujets étaient âgés de 83,3 ans (min = 75 ans ; max = 91 ans), 38 % d'entre eux souffraient de démence. L'échelle écologique des IADL permet au clinicien de déterminer avec le sujet les raisons de la réduction d'activités et permet d'apprécier la complexité des limitations d'activités. Le temps moyen de passation est de 20 minutes.

Reprenons, par exemple, la situation de Madame A., âgée de 95 ans pour laquelle un ensemble d'aides techniques et humaines étaient mises en place pour pallier la fatigue liée à son grand âge. L'échelle écologique des IADL lui a été proposée. Finalement, lorsqu'on lui demande d'appeler son médecin traitant, elle recherche dans son carnet d'adresses le numéro, le trouve et compose les numéros deux par deux en les lisant à haute voix. De façon intéressante, alors que nous aurions eu tendance à évaluer une perte d'autonomie pour l'utilisation du téléphone, Madame A. nous montre à travers la mise en situation qu'elle a les ressources cognitives pour utiliser le téléphone. De même, lorsque l'item portant sur le budget lui est proposé, elle démontre une capacité à lire la facture et à la régler en prenant un certain temps et en vérifiant à de multiples reprises mais de manière correcte. *A contrario*, citons l'exemple de Monsieur C., 89 ans, participant de l'étude AMI, vivant avec son épouse à domicile, se déclarant autonome pour l'ensemble des IADL, même si c'est habituellement son épouse qui utilise le téléphone. Lors de la mise en situation de l'échelle écologique des IADL, il ignore où trouver le numéro de son médecin traitant. Il tente alors de le rechercher dans l'annuaire mais ne le trouve pas et se trouve dans l'incapacité de réaliser la tâche.

Ces résultats préliminaires nous ont conduits dans un second temps à proposer l'échelle écologique des IADL à l'ensemble des participants de l'étude PAQUID au suivi à 27 ans (N = 124) qui ont également complété l'échelle des IADL de Lawton et Brody.

Ainsi, les analyses à venir étudieront la concordance entre les items de l'échelle écologique des IADL et ceux de l'échelle de Lawton et Brody puis évalueront la spécificité, la sensibilité et les valeurs prédictives positives et négatives de l'échelle dans sa capacité à détecter la démence.

Cet outil pourrait permettre de donner aux cliniciens les moyens d'identifier, de façon écologique, les raisons pour lesquelles il existe une restriction d'activités et ainsi améliorer la qualité de l'évaluation neuropsychologique des sujets très âgés.

B. QUELS FACTEURS DE RISQUE ET PROTECTEURS DE DEMENCE ?

Un des enjeux majeurs, dans les années à venir, sera d'identifier les facteurs de risque et protecteurs de développer une démence à début très tardif. La plupart des études conduites jusque-là s'appuie sur des modèles de survie classiques comme, par exemple, le modèle de Cox (Cox, 1972) largement utilisé dans les études longitudinales épidémiologiques. Cependant, ce type de modélisation a l'inconvénient d'imputer l'état des sujets entre le dernier suivi réalisé et le décès afin de créer une censure à droite. Il ne prend alors pas en compte la possibilité pour les sujets de présenter une démence entre le dernier suivi et le décès. Toutefois, en plus du risque de développer une démence, les sujets très âgés présentent un risque très élevé de décès. La cooccurrence de ces deux risques très élevés mène à une situation de risques compétitifs.

Les risques compétitifs peuvent être pris en compte dans le modèle multi-état *illness-death* permettant d'apprécier les différents états que le sujet traverse au cours du temps (sain, dément, décédé). Il permet de modéliser ces états afin de déterminer les facteurs de risque entre chaque transition (Figure 9). Le sujet peut passer de l'état non dément au décès ((0) -> (2)), ou de l'état non dément à dément avant de décéder ((0) -> (1) -> (2)).

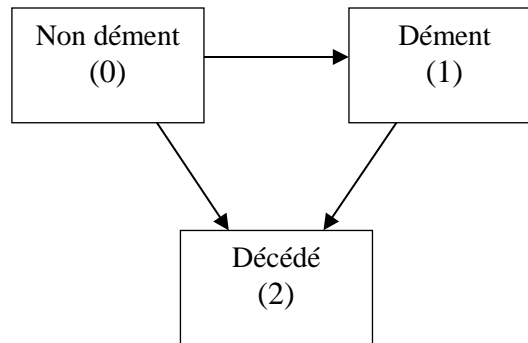


Figure 9 : Modèle *illness-death* irréversible permettant de modéliser le statut d'un sujet initialement non dément de décéder avec ou sans démence (Touraine, Helmer, & Joly, 2016)

Ce type de modélisation est particulièrement approprié pour déterminer les facteurs de risque lorsque plusieurs facteurs entre en compétition (Hougaard, 1999). Ainsi, dans l'étude des facteurs de risque de démence chez les très âgés, le modèle *illness-death* devrait être plus largement utilisé.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque et protecteurs de la démence permettrait d'identifier les leviers à actionner pour le développement de programmes de prévention en mobilisant les facteurs modifiables. Pour exemple, les travaux menés par Deckers et al. (2017) avec l'indice LIBRA ont montré une absence d'association entre les facteurs connus en *midlife* (diabète de type 2, dépression, pathologies cardiaques coronariennes, HTA, consommation d'alcool, statut tabagique, activité physique et engagement dans des activités estimées cognitivement stimulantes) chez les très âgés et le risque de développer une démence à début très tardif. Ils estiment qu'une planification des programmes de prévention devrait alors intervenir bien avant le très grand âge.

C. LES SUJETS TRÈS ÂGÉS, D'EXCEPTIONNELS SURVIVANTS ?

L'intérêt pour l'étude des personnes très âgées suscite un engouement certain pour contribuer à élucider les nombreuses énigmes du vieillissement réussi et de la longévité. Deux hypothèses existent concernant la longévité des personnes très âgées.

Pour la première hypothèse, les personnes atteignant les âges très avancés de la vie seraient d'exceptionnels survivants. Ces personnes cumuleraient un certain nombre de facteurs protecteurs incluant un bagage génétique protecteur, des facteurs de résilience, se constituant ainsi un « capital santé » ou encore une « réserve » suffisamment robuste pour traverser les années et atteindre les limites de la longévité.

Le vieillissement en « bonne santé » des personnes très âgées est, par exemple, mis en lumière dans l'étude d'*Okinawa Centenarian Study* (Willcox et al., 2008), dans laquelle les sujets présentent peu d'antécédents de pathologies cardiovasculaires, de cancers ou de diabète

de type 2. Contrairement aux autres études menées auprès des très âgés, les incapacités généralement liées à l'âge sont différées après l'âge de 100 ans. Les auteurs exposent l'hypothèse d'un phénotype « élite » qui serait expliqué par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux favorisant la survie jusqu'à des âges très avancés. L'échantillon de sujets composant cette étude revêt certainement des caractéristiques spécifiques, cependant, cette hypothèse est loin d'être anecdotique puisqu'elle motive de nombreuses recherches dans divers domaines scientifiques dans le but d'expliquer les processus physiologiques, psychologiques et/ou cognitifs impliqués à l'extrême de l'existence. Cette hypothèse est à mettre en perspective avec la théorie du *survivor effect* qui serait un processus de sélection naturelle de l'évolution humaine permettant aux personnes les plus résistantes d'atteindre les âges les plus avancés.

La seconde hypothèse consiste à expliquer la longévité par des facteurs environnementaux indépendants de l'individu qui reposent sur l'amélioration des conditions de vie générale, des progrès de la médecine, de la qualité des soins prodigués ainsi que les phénomènes démographiques d'augmentation des naissances des décennies auparavant. Ainsi, la longévité des personnes très âgées serait expliquée par un ensemble de conditions démographiques et environnementales favorables.

Ces deux hypothèses offrent des visions différentes du très grand âge mais ne sont pas pour autant incompatibles. Toutefois, malgré le privilège d'atteindre le très grand âge, celui-ci s'accompagne de nombreuses pathologies, d'un déclin cognitif, de limitations et de problématiques de santé. Dans les études, c'est d'ailleurs, majoritairement une description péjorative qui est faite des personnes très âgées. Pour certains auteurs, ce serait le « coût du succès » (Zeng, Feng, Hesketh, Christensen, & Vaupel, 2017). Alors que l'avancée en âge s'accompagne de nombreuses difficultés de santé, les comorbidités sont autant de facteurs de risque de décès. Les très âgés souffrent davantage de comorbidités alors qu'ils sont aussi ceux qui vivent le plus longtemps.

La cooccurrence de pathologies chez les très âgés défie les chercheurs et les cliniciens dans l'appréhension de ce nouveau segment de la population mondiale. De futurs travaux devraient alors se pencher sur l'impact de ces comorbidités sur la cognition et le risque de développer une démence spécifiquement chez les *oldest old*.

VII. CONCLUSION

Il est aujourd'hui nécessaire de poursuivre les recherches pour mieux connaître et comprendre les spécificités de cette population grandissante. Si beaucoup d'études se sont intéressées au vieillissement normal de la cognition, peu d'entre elles portent spécifiquement sur les très âgés. L'imbrication des comorbidités, des pertes sensorielles et du déclin fonctionnel est centrale dans l'étude de cette population. Davantage de données normatives devraient être développées autant pour les tests classiques que pour de nouveaux outils adaptés aux caractéristiques des très âgés. Ce plaidoyer s'applique non seulement aux tests neuropsychologiques mais également aux échelles évaluant le degré d'autonomie dans la vie quotidienne. Une meilleure connaissance de la démence des sujets très âgés est nécessaire, avec notamment l'établissement d'une définition consensuelle, de données épidémiologiques, d'identification de facteurs de risque et protecteurs mais également des caractéristiques physiopathologiques de la démence.

Dans ce travail, il ne s'agit pas de s'inscrire dans une démarche de dépistage actif et systématique de la démence chez les sujets très âgés mais de mettre à disposition des cliniciens des connaissances, des normes et des outils permettant de caractériser un trouble cognitif et d'orienter la prise en charge en conséquence. Une évaluation adaptée est un moyen d'améliorer la prise en charge globale des personnes afin de garantir le respect de la dignité humaine, y compris à ces âges très avancés de la vie.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

- 3C Study Group. (2003). Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*, 22(6), 316- 325.
- Alzheimer's Disease International. (2015). *World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Alzheimer's Disease International. Repéré à <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* (American Psychiatric Publishing). (S.l.) : (s.n.).
- Amieva, H., Carcaillon, L., L'Alzit-Schuermans, P. R., Millet, X., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2007). Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items : normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*, 163(2), 205- 221. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(07\)90392-6](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90392-6)
- Amieva, H., Ouvrard, C., Giulioli, C., Meillon, C., Rullier, L., & Dartigues, J.-F. (2015). Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2099- 2104. <https://doi.org/10.1111/jgs.13649>
- Amieva, H., Rouch-Leroyer, I., Letenneur, L., Dartigues, J.-F., & Fabrigoule, C. (2004). Cognitive slowing and learning of target detection skills in pre-demented subjects. *Brain and Cognition*, 54(3), 212- 214. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.02.003>
- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.-M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ : British Medical Journal*, 332(7539), 455- 459. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4), 367- 378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-Related Cognitive Decline During Normal Aging: The Complex Effect of Education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 495- 513. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00040-2](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00040-2)
- Balasubramanian, A. B., Kawas, C. H., Peltz, C. B., Brookmeyer, R., & Corrada, M. M. (2012). Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*, 79(9), 915- 921. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fc77>
- Benton, A. L. (1965). *Manuel pour l'application du test de rétention visuelle*. Paris, France : Editions du Centre de psychologie appliquée.
- Berlau, D. J., Corrada, M. M., Head, E., & Kawas, C. H. (2009). APOE ε2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. *Neurology*, 72(9), 829- 834. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343853.00346.a4>

- Berlau, D. J., Corrada, M. M., Peltz, C. B., & Kawas, C. H. (2012). Disability in the Oldest-old: Incidence and Risk Factors in The 90+ Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(2), 159- 168. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820d9295>
- Blanchet, D., & Le Gallo, F. (2013). *Baby-boom et allongement de la durée de vie : quelles contributions au vieillissement ?* (Rapport No. 12). Insee Analyses.
- Bleecker, M. L., Bolla-Wilson, K., Kawas, C., & Agnew, J. (1988). Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. *Neurology*, 38(10), 1565- 1565. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.10.1565>
- Brayne, C., Richardson, K., Matthews, F. E., Fleming, J., Hunter, S., Xuereb, J. H., ... Cambridge City Over-75s Cohort Cc75c Study Neuropathology Collaboration. (2009). Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 18(3), 645- 658. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1182>
- Brody, H., Woolf, C., Andersen, S., Barzilai, N., Brayne, C., Cheung, K. S.-L., ... Sachdev, P. S. (2016). ICC-dementia (International Centenarian Consortium - dementia): an international consortium to determine the prevalence and incidence of dementia in centenarians across diverse ethnoracial and sociocultural groups. *BMC neurology*, 16, 52. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0569-4>
- Brumback-Peltz, C., Balasubramanian, A. B., Corrada, M. M., & Kawas, C. H. (2011). Diagnosing dementia in the oldest-old. *Maturitas*, 70(2), 164- 168. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.07.008>
- Busse, A., Sonntag, A., Bischkopf, J., Matschinger, H., & Angermeyer, M. C. (2002). Adaptation of dementia screening for vision-impaired older persons. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(9), 909- 915. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00449-3](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00449-3)
- Calso, C., Besnard, J., & Allain, P. (2016). Le vieillissement normal des fonctions cognitives frontales. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 14(1), 77- 85. <https://doi.org/10.1684/pnv.2016.0586>
- Copeland, J. R., Dewey, M. E., & Griffiths-Jones, H. M. (1986). A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE-CAT. *Psychological Medicine*, 16(1), 89- 99.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., ... Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5123), 921- 923.
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Berlau, D., Paganini-Hill, A., & Kawas, C. H. (2008). Prevalence of dementia after age 90 Results from The 90+ Study. *Neurology*, 71(5), 337- 343. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310773.65918.cd>
- Corrada, M. M., Hayden, K. M., Paganini-Hill, A., Bullain, S. S., DeMoss, J., Aguirre, C., ... Kawas, C. H. (2017). Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(2), 103- 110. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.007>

- Corrada, M. M., Paganini-Hill, A., Berlau, D. J., & Kawas, C. H. (2013). Apolipoprotein E genotype, dementia, and mortality in the oldest old: The 90+ Study. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 12- 18. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.12.004>
- Corrada, M. M., Sonnen, J. A., Kim, R. C., & Kawas, C. H. (2016). Microinfarcts are common and strongly related to dementia in the oldest-old: The 90+ study. *Alzheimer's & Dementia*, 12(8), 900- 908. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.04.006>
- Coutton, V. (2009). Évaluer la dépendance à l'aide de groupes iso-ressources (GIR) : une tentative en France avec la grille AGGIR. *Gérontologie et société*, 24 / n° 99(4), 111- 129.
- Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2), 187- 220.
- Dartigues, J. F., Gagnon, M., Michel, P., Letenneur, L., Commenges, D., Barberger-Gateau, P., ... Salamon, R. (1991). Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence méthodes et résultats initiaux. *Revue neurologique*, 147(3), 225- 230.
- Davis, D. H. J., Muniz Terrera, G., Keage, H., Rahkonen, T., Oinas, M., Matthews, F. E., ... Brayne, C. (2012). Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*, 135(9), 2809- 2816. <https://doi.org/10.1093/brain/aws190>
- de Leeuw, F.-E. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(1), 9- 14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.1.9>
- Dealberto, M.-J., Mcavay, G. J., Seeman, T., & Berkman, L. (1997). Psychotropic Drug Use and Cognitive Decline Among Older Men and Women. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(5), 567- 574. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199705\)12:5<567::AID-GPS552>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199705)12:5<567::AID-GPS552>3.0.CO;2-V)
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., ... Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*, 92(1), 135- 152. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp033>
- Deckers, K., Köhler, S., Boxtel, M. van, Verhey, F., Brayne, C., & Fleming, J. (2017). Lack of associations between modifiable risk factors and dementia in the very old: findings from the Cambridge City over-75s cohort study. *Aging & Mental Health*, 0(0), 1- 7. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1280767>
- Deckers, K., van Boxtel, M. P. J., Schiepers, O. J. G., de Vugt, M., Muñoz Sánchez, J. L., Anstey, K. J., ... Köhler, S. (2015). Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(3), 234- 246. <https://doi.org/10.1002/gps.4245>
- Dessi, F., Maillet, D., Metivet, E., Michault, A., Clésiau, H. L., Ergis, A.-M., & Belin, C. (2009). Evaluation des capacités de mémoire épisodique de sujets âgés illettrés. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 7(4), 287- 296. <https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0184>

- Dickinson, M. D., & Hiscock, M. (2011). The Flynn effect in neuropsychological assessment. *Applied Neuropsychology*, *18*(2), 136- 142. <https://doi.org/10.1080/09084282.2010.547785>
- Ebly, E. M., Parhad, I. M., Hogan, D. B., & Fung, T. S. (1994). Prevalence and types of dementia in the very old Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*, *44*(9), 1593- 1593. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.9.1593>
- Elst, W. V. D., Boxtel, M. P. J. V., Breukelen, G. J. P. V., & Jolles, J. (2005). Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*(3), 290- 302. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050344>
- Fernández-Garrido, J., Ruiz-Ros, V., Buigues, C., Navarro-Martinez, R., & Cauli, O. (2014). Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: a systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *59*(1), 7- 17. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.02.008>
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., ... Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, *366*(9503), 2112- 2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189- 198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet. Neurology*, *3*(6), 343- 353. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(3), M146-156.
- Gardner, R. C., Valcour, V., & Yaffe, K. (2013). Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue. *Alzheimer's Research & Therapy*, *5*(4), 27. <https://doi.org/10.1186/alzrt181>
- Gerstorf, D., Herlitz, A., & Smith, J. (2006). Stability of sex differences in cognition in advanced old age: the role of education and attrition. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *61*(4), P245-249.
- Glisky, E. L. (2007). Changes in Cognitive Function in Human Aging. Dans *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms* (Frontiers in neuroscience, pp. 3- 20). Winston-Salem, NC : David R. Riddle. Repéré à https://books.google.com/books/about/Brain_Aging.html?hl=fr&id=aDn3SW2149wC
- Gorospe, E. C., & Dave, J. K. (2007). The risk of dementia with increased body mass index. *Age and Ageing*, *36*(1), 23- 29. <https://doi.org/10.1093/ageing/af1123>
- Grasset, L., Brayne, C., Joly, P., Jacqmin-Gadda, H., Peres, K., Foubert-Samier, A., ... Helmer, C. (2016). Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *12*(3), 272- 280. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.11.001>

- Greenwood, P. M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(06), 705–726. <https://doi.org/null>
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13- 36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Grober, E., Lipton, R. B., Katz, M., & Sliwinski, M. (1998). Demographic Influences on Free and Cued Selective Reminding Performance in Older Persons. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 221- 226. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.2.221.1177>
- Gupta, A., Nair, S., Schweitzer, A. D., Kishore, S., Johnson, C. E., Comunale, J. P., ... Sanelli, P. C. (2012). Neuroimaging of Cerebrovascular Disease in the Aging Brain. *Aging and Disease*, 3(5), 414.
- Gussekloo, J., de Craen, A. J. M., Oduber, C., van Boxtel, M. P. J., & Westendorp, R. G. J. (2005). Sensory Impairment and Cognitive Functioning in Oldest-Old Subjects: The Leiden 85+ Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(9), 781- 786. <https://doi.org/10.1097/00019442-200509000-00006>
- Hall, C. B., Verghese, J., Sliwinski, M., Chen, Z., Katz, M., Derby, C., & Lipton, R. B. (2005). Dementia incidence may increase more slowly after age 90 Results from the Bronx Aging Study. *Neurology*, 65(6), 882- 886. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176053.98907.3f>
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39(1), 3- 11. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003681>
- Haroutunian, V., Schnaider-Beerli, M., Schmeidler, J., Wysocki, M., Purohit, D. P., Perl, D. P., ... Grossman, H. T. (2008). Role of the Neuropathology of Alzheimer Disease in Dementia in the Oldest-Old. *Archives of Neurology*, 65(9), 1211- 1217. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.9.1211>
- Hartikainen, S., & Klaukka, T. (2004). Use of psychotropics is high among very old people. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(11), 849- 850. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0702-3>
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working Memory, Comprehension, and Aging: A Review and a New View. Dans G. H. Bower (Éd.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 22, pp. 193- 225). (S.l.): Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
- Hassing, L. B., Johansson, B., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., Gatz, M., & McClearn, G. (2002). Diabetes Mellitus Is a Risk Factor for Vascular Dementia, but Not for Alzheimer's Disease: A Population-Based Study of the Oldest Old. *International Psychogeriatrics*, 14(03), 239–248. <https://doi.org/10.1017/S104161020200844X>
- Hassing, L. B., Wahlin, Å., & Bäckman, L. (1998). Minimal influence of age, education, and gender on episodic memory functioning in very old age: a population-based study of nonagenarians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 27(1), 75- 87. [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(98\)00101-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(98)00101-0)

- He, W., Muenchrath, M. N., U.S. Census Bureau, & American Community Survey Reports. (2011). *90+ in the United States: 2006–2008* (Rapport No. ACS-17). Washington, DC, USA. Repéré à <https://www.census.gov/library/publications/2011/acs/acs-17.html>
- Hofman, A., Rocca, W. A., Brayne, C., Breteler, M. M. B., Clarke, M., Cooper, B., ... Group, F. the E. P. R. (1991). The Prevalence of Dementia in Europe: A Collaborative Study of 1980–1990 Findings. *International Journal of Epidemiology*, *20*(3), 736- 748. <https://doi.org/10.1093/ije/20.3.736>
- Horn, J. L. (1982). The Theory of Fluid and Crystallized Intelligence in Relation to Concepts of Cognitive Psychology and Aging in Adulthood. Dans F. I. M. Craik & S. Trehub (Éds), *Aging and Cognitive Processes* (pp. 237- 278). (S.l.): Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_14
- Hougaard, P. (1999). Multi-state Models: A Review. *Lifetime Data Analysis*, *5*(3), 239- 264. <https://doi.org/10.1023/A:1009672031531>
- Houwelingen, A. H. van, Cameron, I. D., Gussekloo, J., Putter, H., Kurlle, S., Craen, A. J. M. de, ... Blom, J. W. (2014). Disability transitions in the oldest old in the general population. The Leiden 85-plus study. *AGE*, *36*(1), 483- 493. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9574-3>
- Inouye, S. K., Studenski, S., Tinetti, M. E., & Kuchel, G. A. (2007). Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(5), 780- 791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x>
- INSEE. (2016). *Espérance de vie - Mortalité—Tableaux de l'Économie Française | Insee* (Rapport No. Edition 2016). Paris. Repéré à <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906668?sommaire=1906743>
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *123*(575), 467- 470.
- Ishizaki, J., Meguro, K., Ambo, H., Shimada, M., Yamaguchi, S., Hayasaka, C., ... Yamadori, A. (1998). A Normative, Community-Based Study of Mini-Mental State in Elderly Adults: The Effect of Age and Educational Level. *The Journals of Gerontology: Series B*, *53B*(6), P359- P363. <https://doi.org/10.1093/geronb/53B.6.P359>
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Knopman, D. S., Mielke, M. M., ... Petersen, R. C. (2014). Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50–89 years: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, *13*(10), 997- 1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70194-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70194-2)
- Jacqmin-Gadda, H., Alperovitch, A., Montlahuc, C., Commenges, D., Leffondre, K., Dufouil, C., ... Joly, P. (2013). 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *European Journal of Epidemiology*, *28*(6), 493- 502. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9818-7>
- Jonas, N. (2012). Pour les générations les plus récentes, les difficultés des adultes diminuent à l'écrit, mais augmentent en calcul, *Insee première*(1426).
- Juva, K., Verkkoniemi, A., Viramo, P., Polvikoski, T., Kainulainen, K., Kontula, K., & Sulkava, R. (2000). APOE ϵ 4 does not predict mortality, cognitive decline, or

- dementia in the oldest old. *Neurology*, 54(2), 412- 412.
<https://doi.org/10.1212/WNL.54.2.412>
- Katz, S., Ford, A., Moskowitz, R., Jackson, B., & Jaffe, M. (1963). Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*, 185(12), 914- 919.
<https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>
- Kawas, C. H., Kim, R. C., Sonnen, J. A., Bullain, S. S., Trieu, T., & Corrada, M. M. (2015). Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old The 90+ Study. *Neurology*, 85(6), 535- 542. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001831>
- Kingston, A., Collerton, J., Davies, K., Bond, J., Robinson, L., & Jagger, C. (2012). Losing the Ability in Activities of Daily Living in the Oldest Old: A Hierarchic Disability Scale from the Newcastle 85+ Study. *PLOS ONE*, 7(2), e31665.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031665>
- Kramer, J. H., Delis, D. C., & Daniel, M. (1988). Sex differences in verbal learning. *Journal of Clinical Psychology*, 44(6), 907- 915. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198811\)44:6<907::AID-JCLP2270440610>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198811)44:6<907::AID-JCLP2270440610>3.0.CO;2-8)
- Kravitz, B. A., Corrada, M. M., & Kawas, C. H. (2009). Elevated C-reactive protein levels are associated with prevalent dementia in the oldest-old. *Alzheimer's & Dementia*, 5(4), 318- 323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.04.1230>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living, 9, 179- 186.
- Lechevallier-Michel, N., Fabrigoule, C., Lafont, S., Letenneur, L., & Dartigues, J.-F. (2004). Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets âgés de 70 ans et plus : données de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*, 160(11), 1059- 1070. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(04\)71143-1](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)71143-1)
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J., & Dartigues, J. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66(2), 177- 183.
- Letenneur, L., Launer, J., Andersen, K., Dewey, M. E., Ott, A., Copeland, J. R. M., ... Group, for the E. I. R. (2000). Education and Risk for Alzheimer's Disease: Sex Makes a Difference EURODEM Pooled Analyses. *American Journal of Epidemiology*, 151(11), 1064- 1071.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. (S.1.): Oxford University Press. (Google-Books-ID: FroDVkVKA2EC).
- Lin, F. R., Thorpe, R., Gordon-Salant, S., & Ferrucci, L. (2011). Hearing Loss Prevalence and Risk Factors Among Older Adults in the United States. *The Journals of Gerontology: Series A*, 66A(5), 582- 590. <https://doi.org/10.1093/gerona/66A5>
- Lin, F. R., Yaffe, K., Xia, J., Xue, Q.-L., Harris, T. B., Purchase-Helzner, E., ... Simonsick, E. M. (2013). Hearing Loss and Cognitive Decline Among Older Adults. *JAMA internal medicine*, 173(4). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.1868>
- Linjakumpu, T., Hartikainen, S., Klaukka, T., Koponen, H., Kivelä, S.-L., & Isoaho, R. (2002). Psychotropics among the home-dwelling elderly—increasing trends.

- International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(9), 874- 883.
<https://doi.org/10.1002/gps.712>
- Linjakumpu, T., Hartikainen, S., Klaukka, T., Veijola, J., Kivelä, S.-L., & Isoaho, R. (2002). Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(8), 809- 817. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00411-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00411-0)
- Ltd, B. P. G. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(4), 416- 418. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.416>
- Lucca, U., Recchia, A., Tettamanti, M., Garri, M., Riva, E., Nobili, A., ... Albani, D. (2013). APOE genotype and the risk of dementia in the oldest-old: The Monzino 80-plus study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), P614. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1238>
- Lucca, U., Tettamanti, M., Logroscino, G., Tiraboschi, P., Landi, C., Sacco, L., ... Recchia, A. (2015). Prevalence of dementia in the oldest old: The Monzino 80-plus population based study. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3), 258- 270. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.1750>
- Malter, F., & Börsch-Supan, A. (2013). *SHARE Wave 4: Innovations & Methodology* (MEA, Max Planck Institute for Social Law and Social Policy). Munich : (s.n.). Repéré à <http://www.share-project.org/home0/wave-4.html>
- Mänty, M., Ekman, A., Thinggaard, M., Christensen, K., & Avlund, K. (2012). Fatigability in Basic Indoor Mobility in Nonagenarians. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(7), 1279- 1285. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04034.x>
- Marengoni, A., Winblad, B., Karp, A., & Fratiglioni, L. (2008). Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *American Journal of Public Health*, 98(7), 1198- 1200. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.121137>
- Mayeda, E. R., Whitmer, R. A., & Yaffe, K. (2015). Diabetes and cognition. *Clinics in Geriatric Medicine*, 31(1), 101- 115, ix. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.08.021>
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113- 1124. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.5.1113>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939- 944.
- Melzer, D., Tavakoly, B., Winder, R. E., Masoli, J. A. H., Henley, W. E., Ble, A., & Richards, S. H. (2015). Much more medicine for the oldest old: trends in UK electronic clinical records. *Age and Ageing*, 44(1), 46- 53. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu113>
- Middleton, L. E., Grinberg, L. T., Miller, B., Kawas, C., & Yaffe, K. (2011). Neuropathologic features associated with Alzheimer disease diagnosis Age matters. *Neurology*, 77(19), 1737- 1744. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318236f0cf>

- National Institute on Aging, & National Institute of Health. (2007). *Why Population Aging Matters: A Global Perspective* (Rapport No. 07-6134).
- National Institute on Aging, National Institute of Health, U.S. Department of Health and Human Services, & World Health Organization. (2011). *Global Health and Aging* (Rapport No. 11- 7737). Repéré à https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/global_health_and_aging.pdf
- Nelson, L., Gard, P., & Tabet, N. (2014). Hypertension and inflammation in Alzheimer's disease: close partners in disease development and progression! *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(2), 331–343.
- Norman, M. A., Evans, J. D., Miller, W. S., & Heaton, R. K. (2000). Demographically Corrected Norms for the California Verbal Learning Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*(1), 80- 94. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200002\)22:1;1-8;FT080](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;FT080)
- Nourhashémi, F., Deschamps, V., Larrieu, S., Letenneur, L., Dartigues, J.-F., & Barberger-Gateau, P. (2003). Body mass index and incidence of dementia The PAQUID study. *Neurology*, *60*(1), 117- 119. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000038910.46217.AA>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2016). *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2017). *OMS : Les 10 principales causes de mortalité*. Repéré à <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, *63*(5), 530- 538. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>
- Park, D., & Schwarz, N. (2012). *Cognitive Aging: A Primer* (Psychology Press). New York, USA : Psychology Press.
- Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D., & Fontaine, P. (2006). Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes & Metabolism*, *860*(5), 393. <https://doi.org/http://dx.doi.org/DM-11-2006-32-5-1262-3636-101019-200519821>
- Paterniti, S., Dufouil, C., & Alépérovitch, A. (2002). Long-Term Benzodiazepine Use and Cognitive Decline in the Elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *22*(3), 285- 293.
- Péhourcq, F., & Molimard, M. (2004). Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*, *21*(5), 25- 32. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71559-4](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71559-4)
- Pérès, K., Matharan, F., Allard, M., Amieva, H., Baldi, I., Barberger-Gateau, P., ... Dartigues, J.-F. (2012). Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. *BMC Public Health*, *12*, 558. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-558>
- Peters, R., Peters, J., Warner, J., Beckett, N., & Bulpitt, C. (2008). Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age and Ageing*, *37*(5), 505- 512. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn095>
- Polvikoski, T. M., Straaten, E. C. W. van, Barkhof, F., Sulkava, R., Aronen, H. J., Niinistö, L., ... Kalaria, R. N. (2010). Frontal lobe white matter hyperintensities and neurofibrillary pathology in the oldest old. *Neurology*, *75*(23), 2071- 2078. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d6f9>

- Poon, L. W., Woodard, J. L., Stephen Miller, L., Green, R., Gearing, M., Davey, A., ... Markesbery, W. (2012). Understanding Dementia Prevalence Among Centenarians. *The Journals of Gerontology: Series A*, 67A(4), 358- 365. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr250>
- Public Policy & Aging Report. (2013). *The Global Impact of Aging: The Oldest Old* (Rapport No. 2).
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385- 401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rastas, S., Pirttilä, T., Mattila, K., Verkkoniemi, A., Juva, K., Niinistö, L., ... Sulkava, R. (2010). Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years. *Neurobiology of Aging*, 31(1), 1- 7. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.020>
- Reite, M., Cullum, C. M., Stocker, J., Teale, P., & Kozora, E. (1993). Neuropsychological test performance and MEG-based brain lateralization: Sex differences. *Brain Research Bulletin*, 32(3), 325- 328. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90195-H](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90195-H)
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. (Presses Universitaires de France). Paris, France : (s.n.).
- Rodriguez, J. J. L., Ferri, C. P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K., ... Prince, M. (2008). Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *The Lancet*, 372(9637), 464- 474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61002-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61002-8)
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., ... Hofman, A. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250- 260.
- Roriz-Cruz, M., Rosset, I., Wada, T., Sakagami, T., Ishine, M., De Sá Roriz-Filho, J., ... Matsubayashi, K. (2007). Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiology of aging*, 28(11), 1723- 1736. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.013>
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Han, D., Leoutsakos, J. S., Lyketsos, C. G., Rabins, P. V., ... Tschanz, J. T. (2012). The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(12), 1248- 1257. <https://doi.org/10.1002/gps.3769>
- Rosow, I., & Breslau, N. (1966). A Guttman Health Scale for the Aged. *Journal of Gerontology*, 21(4), 556- 559. <https://doi.org/10.1093/geronj/21.4.556>
- Salthouse, T. A. (1991). Mediation of Adult Age Differences in Cognition by Reductions in Working Memory and Speed of Processing. *Psychological Science*, 2(3), 179- 183. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1991.tb00127.x>
- Salthouse, T. A. (1993). Speed mediation of adult age differences in cognition. *Developmental Psychology*, 29(4), 722- 738. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.29.4.722>

- Salthouse, T. A., & Babcock, R. L. (1991). Decomposing adult age differences in working memory. *Developmental Psychology*, 27(5), 763- 776. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.27.5.763>
- Satizabal, C. L., Beiser, A. S., Chouraki, V., Chêne, G., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504327>. Repéré à <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504327>
- Savva, G. M., Wharton, S. B., Ince, P. G., Forster, G., Matthews, F. E., Brayne, C., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2009). Age, neuropathology, and dementia. *The New England Journal of Medicine*, 360(22), 2302- 2309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806142>
- Schram, M. T., Euser, S. M., De Craen, A. J. M., Witteman, J. C., Frölich, M., Hofman, A., ... Westendorp, R. G. J. (2007). Systemic Markers of Inflammation and Cognitive Decline in Old Age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(5), 708- 716. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x>
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). Relationship Between Education and Dementia: An Updated Systematic Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 25(4), 289- 304. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318211c83c>
- Silverman, J. M., Smith, C. J., Marin, D. B., Mohs, R. C., & Propper, C. B. (2003). Familial Patterns of Risk in Very Late-Onset Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 60(2), 190- 197. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.190>
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637- 648. <https://doi.org/10.1038/nrn1178>
- Skoog, I., Nilsson, L., Landahl, S., & Steen, B. (1993). Mental Disorders and the Use of Psychotropic Drugs in an 85-Year-Old Urban Population. *International Psychogeriatrics*, 5(01), 33–48. <https://doi.org/10.1017/S1041610293001371>
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory*, 6(2), 174- 215.
- Sonntag, W. E., Eckman, D. M., Ingraham, J., & Riddle, D. R. (2007). Regulation of Cerebrovascular Aging. Dans D. R. Riddle (Éd.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. Repéré à <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3879/>
- Spielberger, C. D., Sydeman, S. J., Owen, A. E., & Marsh, B. J. (1999). Measuring anxiety and anger with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and the State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI). Dans *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment, 2nd ed* (pp. 993- 1021). Mahwah, NJ, US : Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Spira, A. P., Rebok, G. W., Stone, K. L., Kramer, J. H., & Yaffe, K. (2012). Depressive Symptoms in Oldest-Old Women: Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(12), 1006- 1015. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318235b611>

- Starr, J. M., Deary, I. J., Inch, S., Cross, S., & MacLennan, W. J. (1997). Age-associated cognitive decline in healthy old people. *Age and Ageing*, 26(4), 295- 300. <https://doi.org/10.1093/ageing/26.4.295>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(03), 448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Strauss, E. von, Viitanen, M., Ronchi, D. D., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (1999). Aging and the Occurrence of Dementia: Findings From a Population-Based Cohort With a Large Sample of Nonagenarians. *Archives of Neurology*, 56(5), 587- 592. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.5.587>
- Stricker, N. H., Chang, Y.-L., Fennema-Notestine, C., Delano-Wood, L., Salmon, D. P., Bondi, M. W., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease. *Neurology*, 77(8), 713- 721. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822b0004>
- Tannenbaum, D. C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J., & Carnahan, R. (2012). A Systematic Review of Amnestic and Non-Amnestic Mild Cognitive Impairment Induced by Anticholinergic, Antihistamine, GABAergic and Opioid Drugs. *Drugs & Aging*, 29(8), 639- 658. <https://doi.org/10.1007/BF03262280>
- Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C.-Y. (2014). Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*, 121(11), 2081- 2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
- The Eye Diseases Prevalence Research Group. (2004). Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the United States. *Archives of Ophthalmology*, 122(4), 477- 485. <https://doi.org/10.1001/archopht.122.4.477>
- Touraine, C., Helmer, C., & Joly, P. (2016). Predictions in an illness-death model. *Statistical Methods in Medical Research*, 25(4), 1452- 1470. <https://doi.org/10.1177/0962280213489234>
- Trahan, L. H., Stuebing, K. K., Fletcher, J. M., & Hiscock, M. (2014). The Flynn effect: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 140(5), 1332- 1360. <https://doi.org/10.1037/a0037173>
- Tschanz, J. T., Treiber, K., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Toone, L., Zandi, P. P., ... The Cache County Study Group. (2005). A Population Study of Alzheimer's Disease: Findings From the Cache County Study on Memory, Health, and Aging. *Care Management Journals*, 6(2), 107- 114. <https://doi.org/10.1891/cmaj.6.2.107>
- United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division. (2015). World Population Ageing 2015, ((ST/ESA/SER.A/390)).
- van den Berg, E., Biessels, G. J., de Craen, A. J. M., Gussekloo, J., & Westendorp, R. G. J. (2007). The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*, 69(10), 979- 985. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271381.30143.75>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). *L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. (S.I.) : Université de Liège.

- Van Exel, E., de Craen, A. J. M., Gussekloo, J., Houx, P., Bootsma-van der Wiel, A., Macfarlane, P. W., ... Westendorp, R. G. J. (2002). Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Annals of Neurology*, *51*(6), 716- 721. <https://doi.org/10.1002/ana.10220>
- Verdelho, A., Madureira, S., Moleiro, C., Ferro, J. M., O'Brien, J. T., Poggesi, A., ... LADIS Study. (2013). Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes: the LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *84*(11), 1250- 1254. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304191>
- Waidmann, T. A., & Liu, K. (2000). Disability trends among elderly persons and implications for the future. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *55*(5), S298-307.
- Wang, H.-X., Xu, W., & Pei, J.-J. (2012). Leisure activities, cognition and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 482- 491. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.002>
- Wechsler, D. (1945). A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *The Journal of Psychology*, *19*(1), 87- 95. <https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>
- Wechsler, D. (1981). *WAIS-R manual*. (The psychological corporation.). New York : (s.n.).
- Willcox, D. C., Willcox, B. J., Wang, N.-C., He, Q., Rosenbaum, M., & Suzuki, M. (2008). Life at the extreme limit: phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *63*(11), 1201- 1208.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., ... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, *15*(5), 455- 532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4)
- World Health Organization. (2006). *WHO SAGE Survey Manual: The WHO Study on global AGEing and adult health (SAGE)*. Geneva : World Health Organization. Repéré à <http://www.who.int/healthinfo/sage/en/>
- World Health Organization. (2012). *Dementia: A Public Health Priority*. Repéré à http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1
- Xu, W. L., Atti, A. R., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*, *76*(18), 1568- 1574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190d09>
- Yaffe, K., Haan, M., Blackwell, T., Cherkasova, E., Whitmer, R. A., & West, N. (2007). Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(5), 758- 762. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01139.x>
- Yaffe, K., Middleton, L. E., Lui, L. Y., Spira, A. P., Stone, K., Racine, C., ... Kramer, J. H. (2011). Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Their Subtypes in Oldest Old Women. *Archives of Neurology*, *68*(5), 631- 636. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.82>

- Yang, Z., Slavin, M. J., & Sachdev, P. S. (2013). Dementia in the oldest old. *Nature Reviews Neurology*, 9(7), 382- 393. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.105>
- Zazzo, R. (1974). *Test de deux barrages (Vol. 7)*. Neuchâtel, Suisse : Delachaux et Nestlé.
- Zeng, Y., Feng, Q., Hesketh, T., Christensen, K., & Vaupel, J. W. (2017). Survival, disabilities in activities of daily living, and physical and cognitive functioning among the oldest-old in China: a cohort study. *The Lancet*, 389(10079), 1619- 1629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30548-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30548-2)
- Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J. J., & Zhao, Y. (2015). Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. *PLOS ONE*, 10(3), e0118333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118333>

