



**HAL**  
open science

# Validation d'un test de barrage informatisé sur tablette évaluant les fonctions exécutives auprès d'une population gériatrique

Ya-Huei Wu-Puigbo

► **To cite this version:**

Ya-Huei Wu-Puigbo. Validation d'un test de barrage informatisé sur tablette évaluant les fonctions exécutives auprès d'une population gériatrique. Psychologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2016. Français. NNT : 2016USPCB210 . tel-02021122

**HAL Id: tel-02021122**

**<https://theses.hal.science/tel-02021122>**

Submitted on 15 Feb 2019

**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.

Université Paris Descartes

**Ecole doctorale 261 « Cognition, Comportements, Conduites Humaines »**

*Equipe d'accueil 4468, hôpital Broca*

**Validation d'un test de barrage  
informatisé sur tablette évaluant  
les fonctions exécutives  
auprès d'une population gériatrique**

**Par Ya-Huei WU-PUIGBO**

**Thèse de doctorat en psychologie**

**Dirigée par Pr. Anne-Sophie Rigaud**

Présentée et soutenue publiquement le 17 novembre 2016

Devant un jury composé de :

Hélène AMIEVA, PU-HDR, rapporteur

Milena KOSTOVA, PU-HDR, rapporteur

Pascale PIOLINO, PU-HDR, examinateur

Anne-Sophie RIGAUD, PU-PH, directrice de thèse

**Titre : Validation d'un test de barrage informatisé sur tablette évaluant les fonctions exécutives auprès d'une population gériatrique**

**Résumé :**

Dans le contexte du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (MA), les recherches s'efforcent de développer et de valider des tests cognitifs permettant de détecter une altération cognitive à une phase précoce de la maladie. Une direction récente de la recherche émerge autour de l'informatisation de tests cognitifs. Les tests informatisés comportent plusieurs avantages, tels qu'une meilleure standardisation de passation, un enregistrement de plusieurs paramètres de réponses et une cotation automatique des scores. Chez le sujet âgé, ils sont de plus en plus utilisés pour détecter des troubles cognitifs, pour suivre l'évolution de l'état cognitif et pour mesurer l'effet d'un traitement pharmaceutique ou non pharmaceutique.

Pour ce projet de thèse, nous avons conçu un test de barrage informatisé sur tablette (test e-CT), développé à partir d'un test de barrage papier-crayon (test K-T). Nous avons étudié les variables influençant les performances au test e-CT. Les propriétés psychométriques de ce test ont été examinées.

Le corps principal de cette thèse comporte quatre parties. Dans la partie « introduction », nous avons fait un état de l'art sur le diagnostic de la MA et du Mild Cognitive Impairment (MCI ; troubles cognitifs légers), en mettant l'accent sur le rôle essentiel des tests neuropsychologiques. Il s'en suit un état de l'art concernant les batteries de tests informatisés et les travaux sur la validation de ces tests. Dans la deuxième partie, nous présentons la conception du test e-CT et les trois articles portant sur les propriétés psychométriques du test e-CT, comparées avec celles du test K-T. Dans la partie « discussion », nous avons fait une synthèse des résultats des trois articles en prenant point par point les différents aspects des propriétés psychométriques du test e-CT. Quelques réflexions sur la relation entre l'usage des appareils informatiques et les capacités cognitives ont été formulées.

En ce qui concerne la méthodologie globale de la thèse, nous avons recruté trois groupes de personnes âgées en consultation mémoire : sujets âgés sains ; patients présentant un MCI ; patients atteints d'une MA. Les sujets ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique et ont reçu le test e-CT et le test K-T.

Nous avons observé que chez les sujets sains, la seule variable influençant était l'âge. Les performances au test e-CT n'étaient pas influencées par l'expérience avec un appareil

informatique. Cependant, chez les patients (MCI et MA), les sujets utilisant un appareil informatique quotidiennement avaient de meilleures performances que ceux qui n'en avaient pas un usage journalier. En effet, les patients qui avaient une utilisation quotidienne d'un appareil informatique présentaient de meilleures capacités cognitives.

Le test e-CT était corrélé avec plusieurs tests des fonctions exécutives (validité convergente), mais pas avec le test de la mémoire épisodique (validité divergente). Il présente aussi une bonne fidélité test-retest. Le test e-CT présente des bonnes performances diagnostiques, permettant de différencier les personnes âgées saines des patients présentant des troubles cognitifs. Pour une application clinique du test e-CT, nous avons développé une formule et déterminé des valeurs de seuil, afin de situer un score obtenu (normal vs. pathologique).

En conclusion, le test e-CT présente des propriétés psychométriques satisfaisantes. Il peut être utilisé lors d'un bilan neuropsychologique pour l'évaluation des capacités exécutives chez le sujet âgé.

**Mots clés :** fonctions exécutives, tests cognitifs informatisés, Mild Cognitive Impairment, Maladie d'Alzheimer

**Title : Validation of a tablet-based cancellation test assessing executive function in older adults**

**Abstract:**

In the context of early detection of cognitive impairment associated with dementia, there is a need for identifying assessment tools for the earliest measurable cognitive changes. An area of research focus concerns computerized test batteries measuring cognitive function. Computerized cognitive tests offer many advantages, such as better standardization of test administration and automatic record of responses and scoring. Recently, there has been a growing interest in using computerized test for detecting age-related cognitive impairment, for following cognitive status over time and for assessing outcome of pharmacological and non pharmacological interventions.

For the purpose of the PhD thesis, we have developed a tablet-based cancellation test (e-CT), based on an existing paper-and-pencil cancellation test (K-T test). We studied the variables (socio demographics and experience with a computer-based device) influencing performance on the e-CT. The psychometric properties of the e-CT were examined.

This body of the PhD thesis is composed of four main sections. In the “introduction” section, we present the state of art on the diagnostic criteria of Alzheimer’s disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI), by emphasizing on the contribution of neuropsychological tests. Then, we present the state of art on several computerized cognitive test batteries and studies on the validation of these tests. In the second section, we present le development of the e-CT test and three papers describing its psychometric properties, in comparison with those of the K-T test. In the “discussion” section, we summarized the findings by inspecting all aspects of psychometric properties of the e-CT. We also discussed the relationship between computerized-based technology use and cognition.

Regarding the methods, we have recruited three groups of older adults in a memory clinic: subjects with normal cognition (NC); patients with MCI and patients with AD. Participants received a paper-and-pencil neuropsychological battery and the e-CT test and K-T test.

In the NC group, only age was found to be an influencing variable. The performance on the e-CT was not influenced by experience with a computer-based device. However, for both patient groups (MCI and AD), patients using a computer-based device daily outperformed those who were not daily users on the e-CT. Further analyses showed that daily users conserved better cognitive capacities than non-daily users.

The e-CT showed significant correlations with several measures of executive functions (convergent validity), but there was no relationship between the e-CT and the episodic memory test (divergent validity). It showed good test-retest reliability.

The e-CT had good diagnostic accuracy in differentiating between NC subjects and patients with cognitive impairment. For clinical application of the e-CT, a formula and cut-off scores were proposed, allowing classifying a new score (normal vs. abnormal).

In conclusion, the e-CT test shows satisfying psychometric properties. It can be used in a neuropsychological assessment to measure executive functions in older adults.

**Keywords:** executive functions, computerized cognitive assessment, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease

### *Remerciements*

Selon un proverbe chinois, pour réussir une tâche, outre un effort assidu, il faut réunir les 3 éléments : le moment opportun, l'environnement propice au travail et le soutien humain. Je remercie les personnes suivantes :

- Mes parents de m'avoir montré l'assiduité au travail.
- Didier, mon mari ainsi que mes beaux parents (Françoise et Jacques) de leur soutien.
- Anne-Sophie, ma directrice de thèse de m'avoir accordé toute sa confiance pour la recherche. Grâce à vous, j'ai pu travailler à l'hôpital Broca depuis 2007 et former mes réflexions sur le thème de cette thèse.
- Jocelyne et Véronique, avec qui j'ai pu apprendre à rédiger des articles scientifiques. Merci à vous pour la relecture de thèse.
- Tous les collègues bienveillants de l'hôpital Broca pour leurs aides directes et indirectes durant la thèse.
- Tous les participants recrutés à Broca.
- Professeure Hélène Amiéva, Professeure Milena Kostova et Professeure Pascale Piolino d'avoir accepté d'être les membres du jury.

A mes enfants, Anaëlle et Amaury.

Sommaire

1	Introduction.....	1
1.1	La maladie d’Alzheimer (MA) .....	1
1.1.1	Evolution des critères de diagnostic.....	1
1.2	Le Mild Cognitive Impairment (MCI) .....	5
1.2.1	Evolution du concept « MCI » .....	5
1.2.2	Prévalence et évolution des patients MCI.....	8
1.3	Troubles cognitifs, fonctionnels et comportementaux dans le MCI et la MA .....	10
1.4	Marqueurs neuropsychologiques précoces de la MA .....	15
1.4.1	Fonctions exécutives .....	16
1.4.2	Les troubles des fonctions exécutives dans le MCI et la MA.....	16
1.5	Tests neuropsychologiques informatisés pour la détection des troubles cognitifs chez le sujet âgé .	21
1.5.1	Faisabilité des tests informatisés chez le sujet âgé.....	22
1.5.2	Qualités métrologiques des tests neuropsychologiques.....	23
1.5.3	Description des batteries de tests informatisés existantes.....	26
2	Le projet de recherche .....	50
2.1	Rationnel de l’étude .....	50
2.2	Méthodologie .....	51
2.2.1	Participants.....	51
2.2.2	Bilan neuropsychologique.....	52
2.2.3	Le test K-T.....	52
2.2.4	Le test e-CT.....	53
2.2.5	Recueil sur l’utilisation des appareils informatiques.....	56
2.3	Article 1 : A tablet-PC-based cancellation test assessing executive functions in older adults .....	57
2.4	Article 2: Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic population .....	79
2.5	Article 3 : Can a tablet-based cancellation test identify cognitive impairment in older adults?.....	104
3	Discussion .....	132
3.1	L’évaluation cognitive par des tests informatisés en gériatrie: un manque d’expérience en informatique est-il un frein?.....	133



3.2	L'utilisation quotidienne d'un appareil informatique : signe de meilleures capacités cognitives ?..	134
3.3	Quel domaine cognitif évalue le test e-CT? .....	136
3.4	Le test e-CT est-il une mesure fiable ?.....	138
3.5	Le test e-CT : quelle utilité clinique?.....	139
3.6	Limites de l'étude et perspectives .....	140
3.7	Conclusion .....	141
4	Bibliographie .....	143
5	Liste de publications en rapport avec le sujet de these .....	163

## 1 INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, se manifestant par une perte progressive des capacités cognitives. Les tests neuropsychologiques jouent un rôle important dans le repérage des troubles cognitifs à un stade précoce de cette maladie. Ils permettent aussi de suivre l'évolution de la maladie et de mesurer l'effet d'une intervention thérapeutique. Une direction récente de la recherche émerge autour de l'informatisation de tests cognitifs (Silverberg et al., 2011). En effet, les tests informatisés présentent plusieurs avantages, tels qu'une meilleure standardisation de l'administration de tests, un enregistrement automatique de plusieurs paramètres de réponses (temps de réaction, latence de réaction, variabilité) et une cotation automatique (Bauer et al., 2012; Fillit, Simon, Doniger, & Cummings, 2008; Koski et al., 2011). Ces tests pourraient faciliter non seulement le suivi des patients sur le plan cognitif, mais aussi le recueil de données à visée de recherche. L'objectif principal de ma thèse est de développer et de valider un test évaluant des fonctions exécutives chez le sujet âgé. La validation de ce test se fait via l'étude de ses propriétés psychométriques, telles que la fidélité test-retest, la validité de construit et le pouvoir de discrimination.

### 1.1 LA MALADIE D'ALZHEIMER (MA)

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause principale de syndrome démentiel (Letenneur et al., 1999). Selon les estimations, en 2010, la France comptait 996 000 cas de démence. Compte tenu que l'incidence de démence augmente avec l'âge et avec l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de cas de démence va s'accroître dans le temps. Ainsi, en 2030, la France compterait environ 1 750 000 cas de démence (Jacqmin-Gadda et al., 2013). Mondialement, cette pathologie représente un défi majeur pour la santé publique (World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: A Public Health Priority. Geneva 2012; [www.alz.co.uk/WHODementia-report](http://www.alz.co.uk/WHODementia-report)).

#### 1.1.1 EVOLUTION DES CRITERES DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de certitude de la MA n'est possible qu'après l'examen histologique du cerveau post-mortem et repose sur l'existence d'une perte neuronale, de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires. La neuropathologie de la MA progresse selon une séquence prédictible. La pathologie neurofibrillaire et l'atrophie neuronale débutent dans les

régions temporales médianes et progressent vers le cortex temporal, pariétal et cingulaire postérieur, avant d'affecter le cortex cingulaire antérieur et frontal. Les dépôts amyloïdes sont observés initialement dans les parties basales des lobes frontaux, temporaux et occipitaux, puis dans les régions corticales associatives et les hippocampes, et en dernier lieu affectent de manière étendue les régions corticales et sous-corticales (Braak & Braak, 1991; Thompson et al., 2007).

Les critères diagnostiques de la MA ont été proposés par le « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association » (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984) , le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1990), et la 10<sup>ème</sup> révision de « l'International Classification of Diseases » (ICD-10) (World Health Organization, 1992). Selon ces critères, la MA est définie cliniquement et décrite phénotypiquement par l'association de troubles cognitifs (principalement troubles de la mémoire épisodique) et comportementaux et une perte d'autonomie caractérisant un syndrome démentiel. Dans la pratique courante, le diagnostic nécessite le jugement de la part du clinicien. C'est un syndrome défini par des critères cliniques, cognitifs et fonctionnels (Albert et al., 2011).

Les récentes études longitudinales à grande échelle sur les biomarqueurs, comme par exemple l'étude « Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative » (ADNI)<sup>1</sup> ont permis d'appréhender la neuropathologie de la MA (Kozauer & Katz, 2013). Les biomarqueurs suivants évoquent un processus physiopathologique de la MA (Cummings, 2012; de Souza et al., 2012): 1) réduction de l'A $\beta$ <sub>42</sub> et augmentation des concentrations des protéines Tau totales (Tau) et hyperphosphorylées (P-Tau) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR); 2) dépôts amyloïdes visualisés en imagerie par Tomographie par émission de positons - Pittsburg Compound B (TEP-PiB); 3) atrophie temporale interne en imagerie par résonance magnétique (IRM) volumétrique; 4) hypoperfusion temporo-pariétale en tomographie d'émission monophotonique (TEMP) et hypométabolisme dans les aires associatives néocorticales (cortex cingulaire postérieur et cortex temporopariétal) en tomographie par

---

<sup>1</sup> En 2004, l'ADNI a été lancée pour étudier des modifications progressives des structures et des activités cérébrales, des biomarqueurs, des capacités cognitives et du fonctionnement global des personnes présentant des profils cognitifs variés (profil cognitif normal, MCI et MA). L'objectif principal était de faciliter le développement des traitements efficaces pour la MA par la validation des biomarqueurs pour les essais thérapeutiques (Weiner et al., 2015).

émission de positron au fluorodéoxyglucose FDG (TEP-FDG). Ces nouvelles connaissances sur la MA ont permis à plusieurs groupes de travail d'élaborer de nouveaux critères de la MA, en intégrant les biomarqueurs dans le but d'un diagnostic précoce.

#### 1.1.1.1 « INTERNATIONAL WORK GROUP » (IWG)

En 2007, l'IWG est le premier groupe de travail qui introduit les biomarqueurs dans les critères de diagnostic de la MA. Le diagnostic est établi lorsqu'un patient présente une altération de la mémoire épisodique (caractérisée par des performances effondrées en rappel libre et non normalisées en rappel indicé) et des marqueurs biologiques suggérant une pathologie de la MA sous-jacente. Ainsi, la MA est considérée comme une entité clinico-biologique. Le diagnostic de la MA peut être posé au stade de démence et pré-démence (MA prodromale) de la maladie (Dubois et al., 2007).

En 2010, l'IWG a révisé ces critères, en apportant quelques précisions. Premièrement, il s'agit de distinguer la « pathologie d'Alzheimer » (pathologie spécifique à la MA, définie par les lésions neuronales, telles que les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires, mais sans manifestation clinique) de la « maladie d'Alzheimer » (pathologie spécifique à la MA, associée à une manifestation clinique). Selon cette conception, on peut distinguer plusieurs stades de MA : pré-clinique, pré-démence et démence. Les individus présentant les biomarqueurs de la MA, mais ne présentant pas de troubles cognitifs sont situés à la phase pré-clinique de la MA. On peut distinguer deux catégories pour la phase pré-clinique : 1) « asymptomatique, mais à risque » désignant les individus avec les biomarqueurs de la MA positifs, mais sans troubles cognitifs; et 2) « pré-symptomatique » désignant les individus porteurs de mutations de gènes entraînant une forme autosomique dominante de MA qui évolueront inévitablement un jour vers une démence. Deuxièmement, les biomarqueurs ont été divisés en deux catégories : 1) « biomarqueurs physiopathologiques : une diminution du peptide bêta-amyloïde, combinée à une augmentation de la protéine Tau et de sa fraction phosphorylée ; 2) « biomarqueurs topographiques » : une atrophie temporale interne et un hypométabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales. Enfin, le groupe a spécifié les « formes atypiques de la MA » désignant les variantes du tableau clinique non-amnésique de MA, comprenant l'aphasie logopénique, l'atrophie corticale postérieure et la variante frontale de MA (Dubois et al., 2010).

En 2014, l'IWG a de nouveau apporté quelques révisions dans les critères. Selon cette édition, deux conditions sont nécessaires pour porter un diagnostic de MA : 1) présentation clinique typique (amnésie hippocampique) ou atypique (troubles non mnésiques) et 2) présence de biomarqueurs physiopathologiques de MA. Les biomarqueurs topographiques, considérés non spécifiques à la MA, sont retirés des critères de diagnostic. Cependant, ces biomarqueurs peuvent servir à mesurer la progression de la maladie. Les critères spécifiques ont été formulés pour les « formes atypiques de MA », « MA d'origine mixte » et « MA pré-clinique » (Dubois et al., 2014).

#### 1.1.1.2 « NATIONAL INSTITUTE ON AGING » ET « ALZHEIMER'S ASSOCIATION » (NIA-AA)

En 2011, à la suite des publications des critères de l'IWG en 2007 et 2010, trois groupes de travail ont été organisés par le NIA-AA pour définir les critères caractérisant tous les stades de la MA. Le NIA-AA a publié trois ensembles de critères : « MA pré-clinique » (Sperling et al., 2011), « MCI dû à une MA » (Albert, et al., 2011) et « démence due à une MA » (McKhann et al., 2011). Ces critères ont plusieurs points communs avec ceux de l'IWG, comme par exemple l'introduction des biomarqueurs en les catégorisant en deux types (anomalies du peptide bêta-amyloïde vs. neurodégénération) et l'identification des stades pré-clinique et pré-démence de MA. Trois terminologies ont été proposées concernant la « démence due à une MA » : MA probable, MA possible et MA probable ou possible avec l'évidence du processus physiopathologique de MA, via l'étude des biomarqueurs.

#### 1.1.1.3 DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL FOR MENTAL DISORDERS (DSM-5)

Dans la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-5) apparue en 2013, le terme « démence » est remplacé par l'appellation « troubles neurocognitifs » (TNC ; neurocognitive disorders) qui comprennent plusieurs étiologies, y compris la MA. A la différence des approches récentes soulignant l'importance des biomarqueurs dans la démarche du diagnostic de MA, les critères proposés par le DSM-5 reposent sur les examens cliniques et surtout neuropsychologiques. Les domaines cognitifs (attention, apprentissage, mémoire, capacités exécutives, langage, capacités perceptivo-visuo-constructives et cognition sociale) qui sont susceptibles d'être altérés dans les TNC sont répertoriés. Les outils neuropsychologiques pour évaluer ces troubles cognitifs sont suggérés et les manifestations de ces troubles dans la vie quotidienne sont exemplifiées. On peut distinguer le « TNC mineur » (les performances aux tests cognitifs se situent entre 1 et 2

écarts types en dessous des moyennes) du « TNC majeur » (les performances aux tests cognitifs se situent à plus de 2 écarts types en dessous des moyennes) (American Psychiatric & Force, 2013).

## 1.2 LE MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

Depuis une décennie, les recherches dans les domaines du vieillissement et des démences se focalisent sur le diagnostic précoce de la MA, avec l'objectif d'identifier les signes et les symptômes qui peuvent être utilisés comme des marqueurs fiables et prédictifs de la survenue de la MA. L'espoir est de trouver un jour des interventions efficaces pour atténuer ou améliorer les troubles dès le début de la MA, pour freiner le processus neurodégénératif qui détruit le cerveau. Dans ce contexte, plusieurs termes ont été proposés pour définir le stade intermédiaire entre le vieillissement normal et pathologique (démences). Parmi ces termes, le « Mild Cognitive Impairment » (MCI ; troubles cognitifs légers en français) a été le plus couramment employé aussi bien dans la pratique clinique que dans la recherche.

### 1.2.1 EVOLUTION DU CONCEPT « MCI »

A l'origine, le terme MCI a été proposé par Reisberg et ses collègues pour caractériser les sujets âgés présentant un état cognitif intermédiaire entre le vieillissement normal et la démence (Reisberg et al., 1988).

En 1997, Petersen et ses collègues ont mené une étude d'épidémiologie chez les personnes âgées vivant à domicile, afin d'identifier les facteurs de risque de la MA. Un sous-groupe de personnes âgées a été classé et étiqueté MCI, caractérisé par une altération isolée de la mémoire épisodique et associé à un risque annuel de 10 à 15% d'évoluer vers la MA (alors que dans la population générale, ce taux est de 1 à 2%) (Petersen et al., 1997). A la suite de cette étude, les critères de diagnostic du MCI ont été élaborés (Petersen et al., 1999). La première définition du MCI cible uniquement des troubles de la mémoire épisodique, considérés comme les signes d'une MA prodromale. Depuis, le concept du MCI a évolué et a été révisé ultérieurement à plusieurs reprises (figure 1) (Petersen et al., 2014).

Figure 1 Evolution des critères du MCI



Source: Petersen, Ronald C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228

En 2003, une conférence internationale a été organisée par Winblad et al. afin de réviser les critères du MCI. Dans ces critères internationaux, le concept MCI a été élargi pour désigner un syndrome clinique avec de multiples profils cliniques, en raison d'une variété d'étiologies sous-jacentes. Quatre sous-catégories du MCI ont été proposées : amnésique vs. non-amnésique, altération de domaine unique vs. domaines multiples (Winblad et al., 2004). Il a été suggéré que chaque sous-catégorie de MCI était associée à un risque élevé de développer une forme spécifique de démence (e.g., MA, démence vasculaire, maladie à Corps de Lewy...) (Petersen, 2004). Les critères principaux du MCI sont établis à partir d'une évaluation clinique et cognitive, sur des critères définitivement admis et inchangés lors des révisions et propositions ultérieures. Très souvent, une évaluation clinique et cognitive est initiée par une plainte cognitive, exprimée par le patient ou son informant. L'évaluation cognitive objective une altération des performances aux tests cognitifs, selon les normes, en fonction de l'âge et du niveau socio-culturel du patient. Les perturbations cognitives ne sont pas suffisamment importantes pour être considérées comme une manifestation de démence. Les atteintes peuvent toucher un ou plusieurs domaines cognitifs. Le clinicien détermine si la mémoire est atteinte de manière prééminente, ou si c'est l'altération d'un ou de plusieurs

autres domaines cognitifs qui prédomine le tableau clinique. Typiquement, la présence des troubles de la mémoire épisodique est couramment observée chez les patients qui progressent vers une MA. Idéalement, il est préférable de comparer plusieurs évaluations cognitives dans le temps, afin de mieux identifier le déclin cognitif chez le patient. En ce qui concerne les capacités fonctionnelles, même si les capacités dans la gestion des activités basiques de la vie quotidienne sont préservées, celles impliquées dans la gestion des tâches complexes sont souvent légèrement perturbées.

En 2011, le groupe de travail organisé par le « NIA-AA » a proposé le terme « MCI dû à une MA » pour désigner la phase symptomatique, pré-démence de la MA (Albert, et al., 2011). Ce groupe de travail a formulé d'une part, les critères cliniques du « MCI dû à une MA » pour les professionnels de santé qui n'ont pas d'accès aux données d'imagerie ou d'analyse du liquide céphalo-rachidien, d'autre part, les critères incorporant l'utilisation des biomarqueurs mesurés par imagerie et dans le liquide céphalo-rachidien, appliqués au cadre de la recherche. En fonction de la concordance entre les critères cliniques et les résultats de biomarqueurs, trois sous-catégories sont identifiées. L'idée est que la positivité des biomarqueurs permet d'augmenter la probabilité que des lésions moléculaires pathologiques de la MA sont sous-jacentes du syndrome cliniquement observé. 1) catégorie « incertaine » : seulement les critères cliniques sont réunis, sans examiner les biomarqueurs ou avec les résultats discordants entre les biomarqueurs ; 2) catégorie « intermédiaire » : les critères cliniques du MCI sont réunis, avec la présence d'un des biomarqueurs (le peptide Ab42, la protéine Tau totale et la protéine Tau phosphorylée, atrophie cérébrale en particulier des régions hippocampiques) ; 3) catégorie « probabilité élevée » : les critères cliniques sont réunis avec la présence de la combinaison de plusieurs biomarqueurs.

Le terme « Mild Neurocognitive Disorder » (MNCD ; trouble neurocognitif léger en français), un concept semblable au MCI et défini par presque les mêmes critères que ceux du MCI, a été introduit dans le DSM-5. Le DSM-5 ne recommande pas de scores seuils pour les tests neuropsychologiques mais souligne le rôle utile et important des tests neuropsychologiques pour orienter le diagnostic. L'utilisation des biomarqueurs pour orienter le diagnostic est aussi proposée, même si la plupart des biomarqueurs ne sont pas validés dans la pratique clinique routinière. Enfin, l'identification de l'étiologie du MNCD est recommandée (American Psychiatric & Force, 2013).



L'IWG a introduit le terme « Maladie d'Alzheimer prodromale » pour désigner la phase pré-déméntielle de la MA. Cette entité clinique est définie par : 1) un syndrome amnésique hippocampique isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs ou comportementaux mais sans atteinte de l'autonomie et 2) la présence d'un marqueur physiopathologique de la MA (Dubois, et al., 2010). En 2014, ces critères ont été actualisés et distinguent deux sous-types : 1) MA prodromale typique, avec une altération de la mémoire épisodique et 2) MA prodromale atypique, avec une atteinte d'autres domaines cognitifs, non mnésique (Dubois, et al., 2014).

### 1.2.2 PREVALENCE ET EVOLUTION DES PATIENTS MCI

La prévalence du MCI dans la population générale varie de 7,7% à 42%, avec une moyenne de 18,9% (Petersen, et al., 2014). Au cours d'un suivi clinique longitudinal, jusqu'à 33% de ces patients évoluent vers une MA chaque année (Ward, Tardiff, Dye, & Arrighi, 2013) alors que le taux annuel de conversion chez les sujets âgés sains n'est que de 1 à 2%. Parmi les sujets MCI, 10 à 40% redeviennent « normaux » (Bickel, Mösch, Seigerschmidt, Siemen, & Förstl, 2006). Ces variabilités entre les études sont en partie dues à l'utilisation des différents critères opérationnels pour identifier les MCI (Jak et al., 2009). Premièrement, le nombre de tests et les tests utilisés varient d'une étude à l'autre. Deuxièmement, les études proposent différents seuils (de -1 à -1.96 écart type en dessous de la moyenne) pour déterminer si les performances d'un sujet sont altérées. Enfin, il y a un manque de consensus concernant le nombre de tests dont les scores sont déficitaires pour décider l'altération du domaine cognitif.

Dans plusieurs études, les chercheurs ont montré que la catégorie « MCI multiples domaines » était la plus souvent observée et que le « MCI amnésique » était le moins fréquent. Ils suggèrent que l'altération isolée de la mémoire épisodique chez les patients MCI est rare (Busse, Hensel, Gühne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006; Rasquin, Lodder, Visser, Lousberg, & Verhey, 2005; Ritchie & Touchon, 2000). En effet, on a constaté que, très fréquemment, une évaluation complète de plusieurs domaines cognitifs n'était pas effectuée. Beaucoup d'études utilisent uniquement les tests de mémoire verbale pour identifier les sujets MCI (Tuokko & McDowell, 2006), et souvent limités au rappel d'un récit d'histoire (Grundman, Petersen, Ferris, & et al., 2004). Ainsi, le diagnostic du MCI avec une atteinte de

la mémoire épisodique isolée et l'estimation de sa prévalence sont contestables (Jak, et al., 2009).

Il est aussi souvent suggéré que, par rapport à ceux d'autres sous-catégories du MCI, un nombre plus élevé des sujets « MCI domaine unique » redeviennent « normaux » (Busse, et al., 2006; Ganguli, Snitz, Saxton, & et al., 2011; Jak, et al., 2009). Cependant, une étude a montré que les sujets MCI dans cette catégorie présentent toujours un risque d'évoluer vers une démence (Roberts et al., 2014). Le « MCI amnésique multiples domaines » a un risque plus élevé de conversion vers une MA (Palmer, Bäckman, Winblad, & Fratiglioni, 2008; Rasquin, et al., 2005). En effet, l'altération de deux domaines cognitifs ou plus suggère une probabilité plus élevée d'existence de la pathologie neurodégénérative sous-jacente, à la frontière de la phase démentielle de la MA (Ganguli, et al., 2011). Néanmoins, les études plus récentes ont montré que la neuropathologie est aussi présente chez les patients présentant un MCI non-amnésique (Schneider, Arvanitakis, Leurgans, & Bennett, 2009; Vos et al., 2013). Les chercheurs ont observé que ces patients évoluent vers une MA et suggèrent que le MCI non-amnésique pourrait être une manifestation clinique atypique et précoce de la MA (Vos, et al., 2013; Vos et al., 2015).

### 1.3 TROUBLES COGNITIFS, FONCTIONNELS ET COMPORTEMENTAUX DANS LE MCI ET LA MA

La frontière entre la MA et le MCI est floue et la démarcation repose uniquement sur l'atteinte ou non de l'autonomie due aux troubles cognitifs, une démarcation qui reste arbitraire. Comme mentionné précédemment, dans la pratique courante, le diagnostic nécessite le jugement du clinicien car les syndromes observés dans le MCI et la MA sont définis par les critères cliniques, cognitifs et fonctionnels (Albert, et al., 2011).

L'évaluation neuropsychologique est recommandée dans la plupart des critères de diagnostic, afin d'objectiver les troubles cognitifs ou de corroborer ce qui est observé et relevé par un informant. Les critères de démence sont satisfaits lorsqu'un patient présente un déclin cognitif, une perte d'autonomie en raison de ses troubles cognitifs et des symptômes cognitifs ou comportementaux.

Selon les critères diagnostiques du NINCDS-ADRD, une MA probable correspond d'abord à un syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent, et confirmé par des preuves neuropsychologiques des déficits d'au moins deux fonctions cognitives, et des altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives. Le diagnostic de MA probable est renforcé par la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie).

Le NIA-AA énumère les domaines cognitifs pouvant être altérés dans les démences en donnant des exemples concrets, observables dans la vie quotidienne :

- ✓ Altération des capacités à apprendre et à mémoriser les informations nouvelles : poser des questions répétitives ou présenter un discours répétitif, égarer des affaires personnelles, oublier des événements ou des rendez-vous, se perdre dans un trajet familial.
- ✓ Altération du raisonnement ou de la gestion des tâches complexes, troubles de jugement : mauvaise compréhension concernant les risques de sécurité, incapacité à gérer les finances, mauvaise capacité à prendre des décisions, incapacité à planifier des activités complexes ou séquentielles.
- ✓ Altération des capacités visuo-spatiales : incapacité à reconnaître les visages ou les objets communs ou à trouver les objets en vision directe en absence de déficits

visuels ; incapacité à manipuler des outils/instruments simples ou à orienter la partie du vêtement correspondant à la partie du corps.

- ✓ Altération du langage : difficultés à trouver des mots communs et hésitations dans le discours ; erreurs dans le langage oral, l'écrit et l'épellation.
- ✓ Changement de personnalité ou de comportements : fluctuations d'humeur, et troubles suivants : agitation, manque de motivation ou d'initiative, apathie, arrêt de la conduite automobile, retrait social, perte d'intérêt pour les activités habituelles, manque d'empathie, comportements compulsifs ou obsessionnels, comportements inadaptés.

Ensuite, les profils cognitifs susceptibles d'être observés dans la MA sont précisés. Pour chaque profil cognitif, il y a toujours un domaine cognitif altéré qui domine le tableau clinique. Ce trouble dominant n'est pas isolé mais est associé à des troubles dans au moins un des autres domaines cognitifs.

- ✓ Présentation amnésique : ce tableau clinique est le plus souvent observé dans la MA. Les déficits concernent une altération des capacités d'apprentissage et de rappel des informations apprises récemment.
- ✓ Présentation non-amnésique :
  - « Présentation langagière » : un manque du mot est le déficit le plus saillant.
  - « Présentation visuo-spatiale » : les déficits spatiaux sont les plus marquants, tels qu'une agnosie d'objet, un trouble de reconnaissance de visages, une simultagnosie<sup>2</sup>, et une alexie agnosique<sup>3</sup>.
  - « Présentation exécutive » : les troubles de raisonnement, de jugement, et de résolution des problèmes sont les déficits les plus saillants.

Selon le DSM-IV, la MA est caractérisée par une apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois : 1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises

---

<sup>2</sup> « Simultagnosie » désigne à la fois le comportement des patients qui ne peuvent saisir la signification d'une image complexe dont ils sont capables de reconnaître les détails et un déficit perceptif tel que seul un objet ou une partie d'objet peut être perçu à la fois (Lechevalier, Eustache, & Viader, 1995).

<sup>3</sup> « Alexie agnosique » se caractérise par une incapacité de lire les mots et les phrases et par une difficulté à lire les lettres. La lecture à voix haute et l'écriture copiée sont aussi perturbées. Mais l'écriture spontanée, la compréhension de la langue parlée, ainsi que son expression, sont en revanche conservées (Neveu, 2011).

antérieurement) ; 2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : a. aphasie (perturbation du langage) b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes) c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

Selon les critères du DSM-5, dans les « troubles neurocognitifs majeurs » (TNCM), il y a une présence du déclin cognitif modéré par rapport au niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines cognitifs :

- ✓ Attention complexe : le patient a de plus en plus de difficultés dans un environnement riche en stimuli (TV, radio, conversation). Il a des difficultés à retenir les nouvelles informations (se rappeler un numéro de téléphone ou une adresse qu'on vient de lui donner ou restituer ce qu'on vient de lui dire).
- ✓ Fonctions exécutives : le patient n'est pas capable d'accomplir des projets complexes. Il a besoin de quelqu'un pour planifier les activités instrumentales de la vie quotidienne ou pour prendre des décisions.
- ✓ Apprentissage et mémorisation : le patient se répète dans une conversation. Il n'arrive pas à enregistrer une petite liste de courses ou les événements prévus pour la journée. Il a besoin de rappels fréquents pour l'orienter dans la tâche à accomplir.
- ✓ Langage : le patient a des difficultés significatives dans le langage expressif et réceptif. Il utilise fréquemment des mots vagues et non précis, tels que « marchand », « truc ». A un stade sévère, il peut ne pas se souvenir des noms de ses amis et de sa famille.
- ✓ Perceptivo-moteur : le patient a des difficultés significatives pour les activités familières (utilisation des outils, conduite automobile), pour se déplacer dans un environnement familier.
- ✓ Cognition sociale : le patient peut présenter un changement de comportement (moins sensible aux normes sociales). Il prend des décisions sans tenir compte des conséquences concernant la sécurité. Souvent, le patient est peu conscient de ces changements.

Pour évoquer un diagnostic « TNCM dus à la MA », on doit observer la présence d'un déclin de la mémoire et de l'apprentissage et au moins d'une autre fonction cognitive.

Les critères d'IWG distinguent deux catégories de MA, typique et atypique, en fonction de la présentation clinique.

- ✓ « MA typique » : présence d'une altération précoce et significative de la mémoire épisodique (soit isolée, soit associée à d'autres changements cognitifs ou comportementaux), avec les caractéristiques suivantes :
  - Changement graduel et progressif de la mémoire rapporté par le patient ou son informant depuis plus de 6 mois
  - « Syndrome amnésique hippocampique » objectivé, fondé sur l'altération significative aux tests évaluant la mémoire épisodique, spécifiques pour la détection de la MA, comme par exemple le test « RL/RI-16 » (Van der Linden, 2004). Ce test est fondé sur le principe d'un contrôle de l'encodage et d'une facilitation du rappel par l'indication sémantique. Il permet de mettre en évidence le « syndrome amnésique de type hippocampique » (Dubois & Albert, 2004), caractérisé par les performances effondrées en rappel libre, une réactivité insuffisante aux indices sémantiques et ainsi des performances réduites en rappel total, de nombreuses intrusions et la présence de fausses reconnaissances. Ce profil mnésique est classiquement observé dans la MA débutante.
- ✓ « MA atypique » : avec les variantes suivantes,
  - « variante postérieure de MA »
    - « variante occipitotemporale » : altération précoce, prédominante et progressive des fonctions visuo-perceptives ou d'identification visuelle d'objets, de symboles, de mots ou de visages.
    - « variante bipariétale » : altération précoce, prédominante et progressive des fonctions visuo-spatiales ; caractéristiques du syndrome de Gerstman<sup>4</sup>, du syndrome de Balint<sup>5</sup> ; apraxie des membres, ou négligence.

---

<sup>4</sup> Le syndrome de Gerstmann est un syndrome neurologique, associant une agnosie digitale, une indistinction droite gauche, une acalculie, une dysgraphie et parfois une apraxie constructive (Benton, 1992).

- « variante logopénique » : altération précoce, prédominante et progressive des capacités à trouver le mot et à répéter les phrases, avec une préservation des capacités sémantiques, syntaxiques et motrices dans le discours spontané.
- « variante frontale » : présence précoce, prédominante et progressive des changements de comportements (apathie, désinhibition comportementale) ou prédominance du dysfonctionnement exécutif, objectivé par les tests cognitifs.
- « syndrome de Down variante de MA » : chez les individus présentant un syndrome de Down, la survenue de démence est caractérisée par des changements de comportements et un dysfonctionnement exécutif.

---

5 Le syndrome de Balint correspond à l'association d'une ataxie optique, d'une simultagnosie et d'une apraxie du regard ; il traduit un dysfonctionnement du cortex pariétal postérieur, le plus souvent par atteinte bilatérale (Biotti, Pisella, & Vighetto, 2012).

#### 1.4 MARQUEURS NEUROPSYCHOLOGIQUES PRECOCES DE LA MA

Selon Braak et Braak, dans la MA, il y a une séquence d'apparition spatio-temporelle dans la dégénérescence neurofibrillaire, débutant par la région hippocampique (cortex transentorhinal, entorhinal, puis hippocampique) et s'étendant séquentiellement aux régions temporales (Braak & Braak, 1991), entraînant une interruption du réseau neuronal supportant la mémoire épisodique. Ainsi, dans la plupart des cas, les déficits d'apprentissage et de rétention de nouvelles informations sont observés de manière précoce et constituent les caractéristiques principales de la MA. Les études ont montré que les patients MA présentent une altération des performances aux épreuves de la mémoire épisodique (modalités auditive et visuelle) sollicitant différents types de procédures cognitives (e.g., rappel libre, reconnaissance, apprentissage par association d'images) (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012). Les déficits de la mémoire épisodique dans la MA sont caractérisés par les défauts de consolidation et de stockage de nouvelles informations, mis en évidence dans les épreuves d'apprentissage des listes de mots, comme par exemple le rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) (Van der Linden, 2004) et les 15 mots de Rey (RAVLT) (Rey, 1964), les épreuves de la mémoire épisodique les plus utilisées dans les pays francophones. Dubois et Albert (Dubois & Albert, 2004) ont proposé le nom « syndrome amnésique de type hippocampique » pour décrire le profil mnésique des patients MA, à partir de leur performance à l'épreuve RL/RI-16. On observe des performances effondrées en rappel libre, une réactivité insuffisante à l'indigage, des performances réduites en rappel total, ainsi que de nombreuses intrusions et la présence de fausses reconnaissances. Dans une étude longitudinale, avec un suivi pendant 3 ans sur une cohorte de 251 sujets MCI, le test RL/RI-16 était le plus sensible et le plus spécifique pour évaluer le risque d'évolution vers la MA (Sarazin et al., 2007).

Cependant, de plus en plus d'études montrent que l'altération isolée de la mémoire épisodique chez les patients MCI et MA est rare (Busse, et al., 2006; Rasquin, et al., 2005; Ritchie & Touchon, 2000). Il a été mis en évidence que les troubles des fonctions exécutives, associés à ceux de la mémoire épisodique sont des marqueurs neuropsychologiques de la MA (Albert, Moss, Blacker, Tanzi, & McArdle, 2007; Chapman et al., 2011; Summers & Saunders, 2012; Tabert, Manly, Liu, & et al., 2006). Même si le processus dégénératif de la MA implique les régions corticales postérieures, la présence de troubles frontaux ou exécutifs est souvent observée non seulement chez les patients atteints d'une MA débutante, mais aussi dans la phase pré-déméntielle de la MA (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Perry, Watson,



& Hodges, 2000). Ainsi, l'utilisation conjointe des tests de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives permet d'identifier les patients MCI qui vont évoluer vers une MA dans les années à venir (García-Herranz, Díaz-Mardomingo, & Peraita, 2015).

---

#### 1.4.1 FONCTIONS EXECUTIVES

Les études neuropsychologiques des fonctions exécutives (FE) sont développées à partir des observations et des examens des patients présentant une altération préfrontale (Stuss & Benson, 1986). Selon Lezak (Lezak, 1983), les FE comportent quatre composantes : les capacités à formuler les objectifs, à planifier, à effectuer des plans d'actions dirigés vers un but et à réaliser des tâches de manière efficace. Depuis, plusieurs définitions des FE ont été proposées. Malgré un manque de consensus sur une définition et sur les composantes précises des FE, la plupart de chercheurs sont d'accord sur la notion que les FE sont les fonctions cognitives de haut niveau et qu'elles sont nécessaires pour les conduites humaines socialement adaptées (Perry & Hodges, 1999; Royall et al., 2002; Stuss et al., 2002). Les tâches qui mesurent les fluences, la mémoire de travail, la conceptualisation, la flexibilité mentale, l'inhibition, l'organisation, l'abstraction, la résolution de problèmes sont considérées comme des épreuves caractéristiques des FE (Zelazo et al., 2014).

---

#### 1.4.2 LES TROUBLES DES FONCTIONS EXECUTIVES DANS LE MCI ET LA MA

Plusieurs études ont montré que les FE sont altérées non seulement dans la MA débutante, mais aussi dans le MCI (Chen et al., 2013; Johns et al., 2012; Zheng et al., 2014). Bien que l'atrophie des lobes frontaux ne soit pas observée typiquement chez les patients souffrant de MCI et de MA débutante, les études récentes ont suggéré que la déconnexion des régions cérébrales pourrait être l'origine des troubles exécutifs (Brambati et al., 2009; Chao et al., 2009; Delano-Wood et al., 2009).

Dans l'étude de Brandt et al. (Brandt et al., 2009), une batterie de 18 tests évaluant les FE a été faite passer à un groupe de sujets sains et à 4 groupes de patients MCI, classés en fonction de leur profil cognitif (amnésique vs. non-amnésique ; domaine unique vs. multiples domaines). L'analyse en composantes principales a permis d'identifier 3 composantes exécutives parmi les 18 tests : planification/résolution de problèmes, mémoire et travail et jugement. Les résultats ont montré que tous les sous-groupes de patients MCI (même le

groupe MCI amnésique domaine unique) présentaient des performances altérées pour les composantes planification/résolution de problèmes et de mémoire de travail.

Sur les tâches évaluant 3 composantes de FE (la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité), Zheng et al. (Zheng et al., 2012) ont comparé un groupe de sujets âgés sains et 2 groupes de patients MCI amnésique : sans troubles exécutifs vs. avec des troubles exécutifs à partir des scores aux sous-tests exécutifs du MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Les résultats ont montré que les deux groupes de MCI amnésique présentaient une altération des performances à ces 3 composantes exécutives par rapport aux sujets sains.

Johns et al. (Johns, et al., 2012) ont comparé les sujets sains et les patients MCI amnésique sur les tâches évaluant l'attention divisée, la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur, la fluence verbale et la planification. Les résultats ont également montré que les performances du groupe MCI amnésique étaient altérées dans toutes les composantes exécutives. De plus, tous les patients MCI présentaient un déficit dans au moins une des 5 composantes exécutives. Enfin, le déficit du contrôle inhibiteur était la composante exécutive la plus fréquemment et la plus sévèrement altérée.

Chen et al. (Chen, et al., 2013) ont comparé les performances de sujets âgés sains, de patients MCI amnésique et de patients MA sur 5 tâches des FE. Les résultats montrent que dans le groupe MCI, 66% des patients présentent une altération des performances dans au moins une épreuve des FE. Parmi les épreuves des FE, la fluence catégorielle et le test de Stroop sont les plus discriminants dans la détection des troubles exécutifs chez les patients MCI et MA. Chez les patients MCI qui présentent une perturbation des scores à 2 épreuves ou plus des FE, leur performance au test mnésique est supérieure aux patients MA, mais les 2 groupes de patients ne se différencient pas aux épreuves des FE. Les auteurs suggèrent que ces patients présenteraient un risque élevé d'évoluer vers une MA.

De plus, les études de cohortes longitudinales suivant l'évolution des patients MCI dans le temps ont mis en évidence l'altération des FE comme un prédicteur de conversion vers une MA.

Tabert et al. (Tabert, et al., 2006) ont suivi une cohorte constituée de patients MCI amnésique (domaines multiples et domaine unique) et de personnes âgées saines, recrutés dans une consultation mémoire, sur une durée maximale de 4 ans. Les résultats montrent que

le taux de conversion vers une MA est plus élevé chez les patients MCI amnésique domaines multiples que chez les patients MCI amnésique domaine unique. De plus, les scores à l'épreuve mnésique (Selective Reminding Test) évaluant la consolidation et à l'épreuve exécutive (Digit Symbol Test) constituent les prédicteurs les plus puissants de conversion. Les auteurs ont conclu que les déficits de la mémoire épisodique et des FE étaient des prédicteurs précoces et robustes de la MA.

Rozzini et al. (Rozzini et al., 2007) ont suivi une cohorte de patients MCI amnésique (domaine unique et domaines multiples), recrutés dans une consultation mémoire, sur une durée d'un an. Ils ont observé que, par rapport aux patients qui restaient stables au plan cognitif, les patients MCI qui évoluaient vers une MA présentaient un déclin significatif des performances aux tests exécutifs. L'analyse statistique a permis d'identifier la détérioration du score au TMT-B comme l'un des prédicteurs neuropsychologiques de conversion vers une MA.

Albert et al. (Albert, et al., 2007) ont observé l'évolution des performances neuropsychologiques sur une durée de 4 ans chez 197 sujets âgés (sains et MCI), recrutés hors de consultation mémoire (via les publicités dans la presse). Au bout des 4 ans de suivi, les participants ont été classés en 4 groupes : 1) sujets sains : cognitivement normaux au temps de base et à 4 ans, 2) sujets stables : dont les scores au Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) sont comparables au temps de base et à 4 ans, 3) sujets qui déclinent : les sujets MCI dont le score au CDR-SB se détériore à 4 ans, 4) sujets qui convertissent vers une MA. Les résultats montrent que les sujets qui déclinent présentent une détérioration de la mémoire épisodique. Les sujets qui convertissent vers une MA présentent des performances initiales plus faibles que les autres groupes, aux tests des FE et aux tests d'efficacité cognitive globale. Les auteurs suggèrent que les déficits des FE sont les signes annonciateurs de la MA.

Chapman et al. (Chapman, et al., 2011) ont suivi une cohorte de patients MCI dans une consultation mémoire (la durée de suivi est d'environ 2 ans). Ces patients ont reçu une batterie de 17 tests neuropsychologiques. L'analyse en composantes principales a réduit les scores aux tests en plusieurs facteurs afin de classer les patients MCI qui évoluent ou non vers une MA. Les résultats montrent qu'une combinaison des performances aux épreuves mnésiques et exécutives est le prédicteur le plus puissant de progression vers une MA.

Gomar et al. (Gomar et al., 2011) ont comparé les patients MCI qui évoluent vers une MA et ceux qui ne convertissent pas sur une période de 2 ans, à partir de la cohorte de l'ADNI. Ils ont étudié la valeur prédictive de 25 variables, issues des biomarqueurs et des marqueurs cognitifs. Au temps initial, 2 mesures du rappel verbal différé et l'épaisseur corticale du lobe temporal médian prédisent la conversion. Cependant, lorsqu'on examine le taux de déclin, le changement des scores aux biomarqueurs est modeste en 2 ans, alors que le changement des scores à l'échelle évaluant les activités fonctionnelles de la vie quotidienne est plus important. Enfin, la détérioration des scores à l'échelle évaluant les activités fonctionnelles de la vie quotidienne et au test TMT-B constitue 50% de la variance prédictive de la conversion. Les auteurs suggèrent que les marqueurs cognitifs sont des prédicteurs plus puissants que les biomarqueurs. La conversion se traduit par un déclin brusque des capacités fonctionnelles et dans une moindre mesure, par un déclin des FE.

Ewers et al. (Ewers et al., 2012) ont examiné la précision de prédiction de conversion en combinant les mesures de biomarqueurs et les scores aux tests neuropsychologiques dans la cohorte multicentrique de l'ADNI, avec une période d'observation allant jusqu'à 3,3 ans. Les résultats montrent qu'une combinaison des ratios T-tau/A $\beta$  au LCR, des biomarqueurs à l'IRM et des scores aux tests cognitifs (rappel libre et TMT-B) paraît le meilleur ajustement statistique pour différencier les patients MA des personnes âgées saines. Cependant, plusieurs modèles avec un seul prédicteur montrent aussi une précision de prédiction comparable au modèle avec multiples prédicteurs. Les meilleurs prédicteurs de conversion sont l'épaisseur du cortex entorhinal droit et le score au test TMT-B.

Johnson et al. (Johnson et al., 2012) ont examiné l'évolution cognitive des personnes âgées saines et MCI, issues de la cohorte ADNI. Les performances aux épreuves neuropsychologiques, réduites à 5 facteurs (mémoire, fonctions exécutives/vitesse de traitement, langage, attention et capacité visuo-spatiale) au début de l'étude et l'évolution des performances sur 36 mois ont été analysées. Les résultats montrent qu'au temps de base, les patients MCI présentent des performances inférieures à celles des sujets sains. Concernant le facteur mnésique, tandis que les sujets sains et MCI présentent tous un déclin sur 36 mois, les patients MCI déclinent plus rapidement. En ce qui concerne les autres facteurs cognitifs, les patients MCI présentent aussi un déclin, alors que les sujets sains ne présentent pas de détérioration significative. Au sein des patients MCI, les fonctions exécutives se détériorent plus vite que les autres domaines cognitifs (y compris le domaine mnésique). Les auteurs

suggèrent que les tests des FE pourraient être utiles pour distinguer les sujets MCI des sujets sains et pourraient être particulièrement sensibles pour mesurer le déclin cognitif dû à une neuropathologie sous-jacente.

En conclusion, toutes ces études soulignent l'importance d'une évaluation complète des FE, afin de mieux caractériser la nature et le degré des perturbations cognitives chez les patients MCI et d'apprécier le risque de conversion vers une MA.

## 1.5 TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES INFORMATISES POUR LA DETECTION DES TROUBLES COGNITIFS CHEZ LE SUJET AGE

Avec la prolifération et la généralisation des appareils numériques dans la vie quotidienne de la société contemporaine, l'adoption et l'utilisation de ce type d'objets technologiques sont devenues nécessaires voire obligatoires pour accéder aux services et aux informations (Kaye et al., 2014). L'utilisation de ces nouvelles technologies pourrait entraîner le développement de nouvelles compétences et influencer la cognition humaine (Gindrat, Chytiris, Balerna, Rouiller, & Ghosh, 2015; Kaye, et al., 2014; Parsey & Schmitter-Edgecombe, 2013). Ainsi, il a été suggéré que l'évaluation neuropsychologique devrait intégrer les tâches qui reflètent l'adaptation à de nouvelles technologies dans la vie quotidienne (Bauer, et al., 2012).

Depuis les années 70, les ordinateurs sont utilisés comme un moyen d'administrer les tests neuropsychologiques. Les tests informatisés présentent plusieurs avantages, tels qu'une meilleure standardisation de l'administration de tests, un enregistrement automatique de plusieurs paramètres de réponses (temps de réaction, latence de réaction, variabilité) et une cotation automatique (Bauer, et al., 2012; Fillit, et al., 2008; Koski, et al., 2011). Depuis les années 80, ces outils sont utilisés dans l'armée (p. ex., la batterie « ANAM-TBI »<sup>6</sup>) et dans le domaine de la psychologie du sport (e.g. la batterie « ImPACT »<sup>7</sup>) et sont de plus en plus employés dans les études de cohorte multicentrique et les essais thérapeutiques (Espeland et al., 2013; Parsey & Schmitter-Edgecombe, 2013).

Dans le contexte de la détection précoce de la maladie d'Alzheimer, les recherches s'efforcent de développer et de valider des tests cognitifs permettant de détecter une altération cognitive à une phase précoce de la maladie. Une direction récente de la recherche émerge autour de l'informatisation de tests cognitifs (Silverberg, et al., 2011). Les articles de revue de littérature ont exposé l'état de l'art sur ce thème (Tierney & Lerner, 2010; Wild, Howieson, Webbe, Seelye, & Kaye, 2008; Zygouris & Tsolaki, 2015). En résumé, ces tests informatisés évaluent une variété de domaines cognitifs, tels que la mémoire épisodique, la vitesse de

---

<sup>6</sup> « ANAM-TBI » (Automated Neuropsychological Assessment Metrics-Traumatic Brain Injury) est utilisé pour évaluer les troubles cognitifs des soldats après un traumatisme crânien pendant un combat.

<sup>7</sup> « ImPACT » (Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing) évalue les troubles cognitifs après une commotion cérébrale chez les sportifs.

traitement et les fonctions exécutives. Ces tests sont délivrés via des supports informatiques différents, comme par exemple l'ordinateur de bureau ou portable, la tablette tactile ou encore le téléphone mobile de type smartphone, et peuvent être auto-administrés ou administrés par un professionnel. Différents interfaces et périphériques (clavier, souris, écran tactile) sont proposés pour réaliser ces tests. Enfin, la durée de passation de ces batteries varie de 10 minutes à 90 minutes. Même si la plupart des tests informatisés sont adaptés des tests neuropsychologiques en papier-crayon, les deux formats de tests ne sont pas équivalents car les corrélations entre les formats sont modérées ( $r=0,2 - 0,6$ ) (Gualtieri & Johnson, 2006). Pour valider les tests informatisés, leurs propriétés psychométriques doivent être étudiées. Plusieurs batteries font l'objet d'une validation clinique et ont été démontrées pertinentes pour distinguer les personnes âgées saines de celles présentant des troubles cognitifs (Zygouris & Tsolaki, 2015).

---

#### 1.5.1 FAISABILITE DES TESTS INFORMATISES CHEZ LE SUJET AGE

Un manque d'expérience des appareils informatiques constitue un frein majeur à la généralisation des tests informatisés pour l'évaluation cognitive du sujet âgé. Par rapport aux personnes jeunes qui sont exposées à l'informatique très tôt dans leur enfance, les personnes âgées ont acquis les compétences liées à l'informatique plus tard au cours de la vie. Bien que de plus en plus de personnes âgées utilisent un ordinateur, beaucoup d'entre elles ne sont pas encore familiarisées avec l'informatique (Czaja et al., 2006). Par exemple, une enquête nationale française a montré que parmi les personnes âgées nées avant 1930, seulement 8,4% d'entre elles utilisaient l'Internet, contre 32,9% pour celles nées entre 1930 et 1949 et 100% pour celles nées après 1990 (Gombault, 2013). Quelques études ont relaté les difficultés rencontrées par les personnes âgées lors de la réalisation des tests informatisés, en raison du manque d'expérience avec l'utilisation de l'interface informatique. Dans l'étude d'Espeland et al., les participants ont reçu une batterie de tests informatisés et une batterie de tests papier-crayon. Beaucoup de données manquantes ont été observées pour la batterie de tests informatisés. Le taux de données manquantes est plus élevé chez les personnes les plus âgées et chez les personnes qui n'utilisent pas un ordinateur, en partie en raison d'un manque d'expérience de la manipulation du clavier (Espeland, et al., 2013). De Jager et al. ont observé que beaucoup de participants n'arrivent pas à réaliser seuls les tests informatisés auto-administrés. Les participants plus âgés ont besoin d'instructions verbales pour poursuivre les tests (de Jager, Schrijnemaekers, Honey, & Budge, 2009). Malgré ces problèmes

d'utilisabilité, plusieurs études ont montré que les tests informatisés étaient faisables et acceptables (Fillit, et al., 2008; Mielke et al., 2015; Tierney et al., 2014), même par des personnes âgées du quatrième âge (Collerton et al., 2007). De plus, avec la généralisation des appareils informatiques, les futures cohortes de personnes âgées vont améliorer leur compétence dans l'utilisation de ces appareils. Pour éviter les problèmes d'utilisabilité, une attention particulière est portée à l'ergonomie des interfaces de ces tests. Les interfaces doivent être simples et intuitives, permettant à ces tests de mesurer les réelles capacités cognitives du sujet âgé.

### 1.5.2 QUALITES METROLOGIQUES DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

Selon Piéron (Piéron, 1952), « un test, pour être accepté, doit satisfaire un certain nombre de conditions, qui sont : la facilité de l'objectivité de la notation, la finesse de la discrimination, l'étendue de la marge des réussites en correspondance avec le groupe d'individus à examiner, la fidélité, la validité des diagnostics et surtout des pronostics qu'il doit permettre et enfin, secondairement, la facilité et l'économie dans l'application ».

Les qualités métrologiques d'un test sont évaluées par les propriétés psychométriques décrites ci-dessous.

#### 1.5.2.1 ETALONNAGE

Pour qu'un score d'un test soit interprétable, ce score doit être comparé à un standard ou à un groupe de référence. Les procédures d'étalonnage consistent tout d'abord à sélectionner un ensemble de sujets formant un groupe de référence, qui est le plus représentatif possible d'une population plus importante. Ensuite, on leur fait passer le test. Enfin, les caractéristiques de la distribution des performances du groupe de référence sont analysées et résumées par des techniques statistiques.

Si la distribution des scores est normale, la moyenne et l'écart type sont utilisés pour calculer le Z score d'un score brut d'un nouveau sujet. Ce faisant, on peut savoir la proportion de sujets qui ont obtenu un score supérieur ou inférieur au sien. Le Z score est parfois transformé en T score (moyenne=50, écart type=10).

Si la distribution n'est pas normale, on peut procéder à la technique de « décilage », en découpant en classes avec des effectifs égaux. Les coupures délimitant les classes sont



définies, permettant de situer le score d'un nouveau sujet dans une classe donnée. Autrement, on peut procéder à une « normalisation » de la distribution, en la découpant en classes afin d'obtenir des classes avec des effectifs proches de ceux issus d'une distribution normale.

Les données normatives basées sur la régression (regression-based norm) (Zachary & Gorsuch, 1985) permettent d'établir les scores  $Z$  des sujets, en utilisant des formules de régression en contrôlant les variables socio-démographiques (âge, sexe et niveau d'éducation). Cette méthode nécessite moins de sujets pour établir des données normatives que les méthodes traditionnelles d'étalonnage (Oosterhuis, van der Ark, & Sijtsma, 2016).

---

#### 1.5.2.2 FIDELITE

La fidélité renvoie à la notion de la « constance/invariance d'un test » et de la « stabilité de dimension mesurée ». La fidélité est estimée par les coefficients de corrélation :  $r$  de Pearson,  $r_s$  de Spearman, coefficient de corrélation intra-classe (CCI),  $\kappa$  de Kappa et  $\alpha$  de Cronbach.

---

#### CONSTANCE/INVARIANCE DU TEST :

- ✓ « fidélité test/retest » : un groupe de sujets reçoit 2 fois le même test à un intervalle de temps donné. Le coefficient de corrélation entre 2 mesures indique la constance/invariance du test.
- ✓ « consistance interne » : il s'agit du degré d'homogénéité du test. Le postulat sous-jacent est que le test est unidimensionnel. Ainsi, les items du test mesurent tous la même dimension.
  - L'alpha de Cronbach est utilisé lorsque les items du test proposent plusieurs choix (p. ex., échelle de type Likert).
  - La corrélation entre 2 parties des items du test : le test est divisé en 2 parties égales, par la méthode « split-half » (première moitié/deuxième moitié) ou la méthode « odd/even » (items de numéro pair vs. impair). Une corrélation ( $r$  de Pearson ou de Spearman) élevée suggère une bonne consistance interne du test.

---

#### STABILITÉ DE DIMENSION MESURÉE :

- ✓ « équivalence de formes parallèles » : un groupe de sujets reçoit 2 formes parallèles du test (dont la nature et la difficulté des questions sont analogues). Le

coefficient de corrélation entre les résultats aux 2 tests traduit la stabilité de la dimension mesurée.

- ✓ « fidélité inter-juges » : elle est estimée à partir du degré de concordance entre 2 observateurs ou plus qui font passer le test à un même groupe de sujets.

---

### 1.5.2.3 VALIDITE DE CONSTRUIT/DE CONSTRUCTION (CONSTRUCT VALIDITY)

La validité de construit est estimée par l'étude de relation entre un test et le concept sous-jacent au test. Deux tests qui mesurent la même dimension doivent donner des résultats similaires et présentent une corrélation élevée (validité convergent/concurrente). A contrario, 2 tests qui mesurent des dimensions différentes sont peu corrélés (validité divergente/discriminante). Les coefficients de corrélation ( $r$  de Pearson ou  $r_s$  de Spearman) indiquent la force d'association entre les tests. La méthode d'analyse factorielle permet de mesurer le nombre de dimensions/concepts expliqués par la variance commune sur des facteurs distincts et la nature de ces dimensions. La méthode d'analyse factorielle orthogonale est une procédure statistique où la variance commune des données se situe sur des facteurs indépendants les uns des autres. La méthode oblimin permet aux facteurs identifiés d'être corrélés entre eux.

---

### 1.5.2.4 VALIDITE DE CRITERE

#### VALIDITE PREDICTIVE

---

Il s'agit d'étudier le lien entre une mesure de la dimension (*e.g.* l'état cognitif d'une personne âgée mesuré par le test MMSE) et une mesure ultérieure de la même dimension (*e.g.* X ans après, le statut cognitif de ce sujet classé en 3 classes: normal, MCI, démence).

#### VALIDITE DISCRIMINATIVE :

---

Il s'agit d'étudier la capacité d'un test à différencier des sujets qui ont été classés selon un critère (*e.g.* un nouveau test de la mémoire épisodique pour distinguer les sujets sains vs. patients MA).

Les méthodes de régression (linéaire pour une variable dépendant de la modalité numérique ; logistique pour une variable dichotomique) sont utilisées pour étudier le lien entre une variable prédictive et une variable dépendante (outcome).

La table 1 illustre la relation entre un test (prédicteur) et un critère.

Tableau 1: Relation entre un test (prédicteur) et un critère

		critère			
		+	-		
test (prédicteur)	+	vrais positifs (VP)	faux positifs (FP)	test +	<b>Valeur prédictive positive=</b> VP/test +
	-	faux négatifs (FN)	vrais négatifs (VN)	test -	<b>Valeur prédictive négative=</b> VN/test -
		critère +	critère -		
		<b>Sensibilité=</b> VP/critère +	<b>Spécificité=</b> VN/critère -		

La courbe ROC (Receiver Operating Curve) ou courbe de caractéristique d'efficacité permet d'étudier les variations de la spécificité et de la sensibilité d'un test pour différentes valeurs du seuil de discrimination. On haussera le seuil pour rendre un test plus spécifique. On baissera le seuil pour avoir un test plus sensible. Différents indices associant sensibilité et spécificité ont été proposés. Le plus classique est celui de Youden ((Sensibilité + Spécificité) – 1) qui vaut 1 quand l'examen est parfait. La valeur de l'aire sous la courbe ROC (AUC) indique la performance diagnostique d'un test (AUC=1 : test parfait ; AUC=0,5 : test sans valeur discriminante).

### 1.5.3 DESCRIPTION DES BATTERIES DE TESTS INFORMATISES EXISTANTES

Cette partie décrit les batteries de tests informatisés qui ont été utilisées pour la détection des troubles cognitifs chez le sujet âgé. Les travaux sur leur utilisabilité, leur faisabilité et leurs qualités métrologiques sont également décrits. Nous nous limiterons à des batteries de tests pour lesquelles il y a des publications récentes.

### 1.5.3.1 CAMCI (COMPUTERIZED ASSESSMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT)

Le CAMCI est conçu pour le dépistage des troubles cognitifs chez les personnes âgées qui consultent leur médecin traitant. Les tests sont auto-administrés, délivrés via une tablette tactile. Les consignes sont présentées en modalités visuelle et auditive. La durée de passation est d'environ 20 à 30 minutes. La batterie est composée de tests adaptés de tests neuropsychologiques sous forme papier-crayon et d'une tâche de réalité virtuelle écologique. La synthèse des scores à tous les sous-tests donne un score de risque du MCI : 1=risque faible-5=risque élevé. Ci-dessous la description des sous-tests :

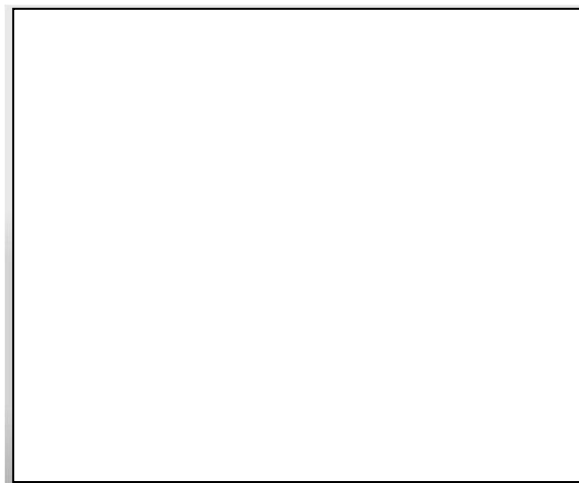
✓ Star task

Il s'agit d'une tâche de temps de réaction simple. Les stimuli (étoile, cercle, carré, triangle) s'affichent sur l'écran. Les participants doivent toucher l'écran le plus vite possible quand ils voient apparaître une étoile.

✓ Forward digit span (Figure 2)

Une série de 3 à 6 chiffres s'affichent sur l'écran. Le sujet doit restituer les chiffres dans l'ordre en touchant le pavé numérique.

Figure 2: extrait de la tâche "Forward digit span"



✓ Digit reverse span

Une série de 3 à 6 chiffres s'affichent sur l'écran. Le sujet doit restituer les chiffres dans l'ordre inverse en touchant le pavé numérique.

✓ Go/No-Go test

Pour la première partie, le sujet touche l'écran 2 fois lorsqu'il entend un bip et 1 fois s'il entend 2 bips.

Pour la deuxième partie, le sujet touche l'écran 2 fois lorsqu'il entend un bip et ne touche pas l'écran s'il entend 2 bips.

✓ Reconnaissance de mots

Il est demandé au sujet de retenir une liste de 6 mots qui s'affichent un à un sur l'écran. Après un délai, 6 séries de 4 mots (3 distracteurs et 1 mot cible) s'affichent sur l'écran, le sujet doit toucher les mots vus précédemment.

✓ Rappel de mots

Il est demandé au sujet de retenir une liste de 5 mots (composés de 3 lettres) qui s'affichent un à un sur l'écran. La liste est présentée 3 fois, dans un ordre aléatoire. Après un délai de 10 minutes, le participant doit se rappeler des 5 mots en saisissant les lettres via le clavier virtuel.

✓ Reconnaissance d'images

Une série d'images s'affiche à l'écran. Le sujet répond par oui ou par non en touchant l'écran, selon que l'image a été présentée précédemment ou non.

✓ Shopping trip (tâche de réalité virtuelle)

Le participant navigue dans un environnement virtuel via la tablette. Il lui est demandé d'aller acheter plusieurs articles dans un magasin. Sur le chemin, il doit s'arrêter à une banque et à la poste pour faire quelques commissions. Cette tâche évalue les capacités du sujet à suivre les instructions pour mener à bien une activité (e.g. trouver le chemin du magasin, effectuer un virement). Elle évalue également les fonctions cognitives suivantes :

✓ Mémoire de reconnaissance

Au début de la tâche, une liste de courses à faire dans le magasin est présentée au participant. Avant la fin de la tâche, les images de plusieurs articles s'affichent et le sujet touche ceux qu'il doit acheter.

✓ Rappel incidentel

Sur le chemin pour faire les courses, le sujet voit passer plusieurs objets/personnages, mais il n'a pas reçu l'instruction de les mémoriser. Par la suite, plusieurs images s'affichent sur l'écran et le sujet touche celles qu'il a vues sur le chemin.

✓ Mémoire prospective

Avant d'aller faire les courses, le sujet est informé qu'il doit s'arrêter à la banque pour faire un virement et à la poste pour envoyer une lettre. Le sujet est informé de toucher les images de la banque et de la poste lorsqu'elles s'affichent sur l'écran pour indiquer qu'il se souvient des commissions à effectuer.

#### FAISABILITE ET UTILISABILITE

---

Dans l'étude de Tierney et al. (Tierney, et al., 2014), le CAMCI a été administré à 266 personnes âgées, sans pathologie démentielle, recrutées via les médecins généralistes. Parmi ces sujets, 98,5% (n=259) ont réussi à réaliser tous les tests. Une très grande majorité de sujets (91,6%) ont réalisé les tests de manière autonome ou ont eu besoin d'un minimum d'intervention d'un assistant (le participant demande une confirmation de ce qu'il doit faire). Les analyses montrent qu'un manque d'expérience de l'utilisation d'un ordinateur est la seule variable associée à une diminution de la probabilité de réaliser des tests de manière autonome.

#### FIDELITE TEST-RETEST

---

La fidélité test-retest a été étudiée sur un groupe de 39 sujets recevant 2 fois le CAMCI : au début de l'étude et 2 à 4 semaines après. Les coefficients de corrélation vont de 0,30 à 0,74. La corrélation est significativement élevée ( $p < 0.005$ ) pour tous les sous-tests, hormis celui du rappel incidentel dont le coefficient est proche de la significativité ( $p = 0,06$ ) (Saxton et al., 2009).

#### VALIDITE DE CONSTRUIT

---

Nous n'avons pas identifié d'études sur la validité de construit du CAMCI chez le sujet âgé.

#### VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

L'analyse discriminante par arbre de décision binaire (CART : Classification and regression tree) est utilisée pour déterminer 1) l'importance de chaque variable (sous-test) dans la classification des sujets dans l'une des 2 catégories (sujets sains vs. MCI) et 2) la sensibilité et la spécificité du CAMCI pour différencier des sujets sains des sujets MCI. Les résultats montrent que la tâche « rappel de mots » est la variable la plus importante dans la classification. Le CAMCI présente une sensibilité à 86% et une spécificité à 94% dans la

classification des sujets sains vs. MCI. Le CAMCI présente une meilleure valeur diagnostique que le MMSE : avec un score seuil à 28, sa sensibilité est de 45% et sa spécificité est de 80% dans la classification de deux groupes de sujets (Saxton, et al., 2009).

Le score de risque du MCI (de 1 à 5 ; 1=risque faible, 5=risque élevé) est généré à partir de la synthèse des scores à tous les sous-tests. Avec le score seuil  $\geq 3$  (risque modéré), on trouve une sensibilité (80%) et une spécificité (74%) optimale pour classer des sujets sains et des sujets MCI (Tierney, et al., 2014).

### 1.5.3.2 CANS-MCI (COMPUTER-ADMINISTERED NEUROPSYCHOLOGICAL SCREEN FOR MILD COGNITIVE IMPAIRMENT)

Les tests du CANS-MCI peuvent être auto-administrés via un ordinateur avec un haut-parleur et une interface tactile. Les consignes sont affichées sur l'écran et lues par une voix. Les consignes peuvent être répétées à la demande des participants. La durée de passation varie de 30 minutes à 50 minutes, selon l'état cognitif des participants. La batterie comprend les tests suivants:

- ✓ Fonctions exécutives
  - Le contrôle mental est évalué par le test de Stroop.
- ✓ Capacités visuo-spatiales
  - « temps de réaction simple » : le sujet doit toucher les chiffres dans l'ordre croissant.
  - « design matching » (description introuvable dans la littérature) (Figure 3)
  - « picture-word matching » (description introuvable dans la littérature) (Figure 3)
  - « clock hand placement test » : placer les aiguilles d'une horloge selon une heure donnée (Figure 3)
- ✓ Mémoire épisodique
 

La mémoire est mesurée via une tâche de reconnaissance immédiate et différée de 20 mots.
- ✓ Langage
 

Le langage est évalué via une tâche de dénomination (description introuvable dans la littérature).

Figure 3: extrait des sous tests de la batterie CAN-MCI

3) Picture-Word Matching



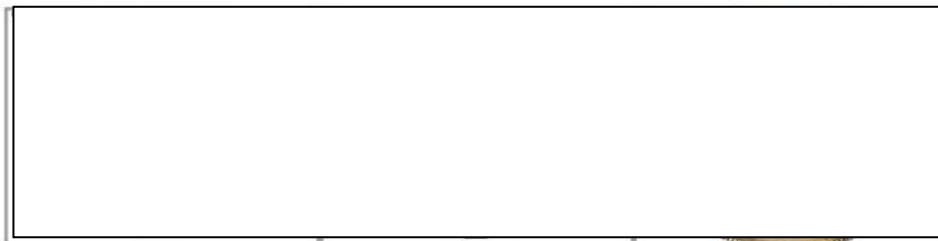
4) Immediate Free and Guided Recall



5) Design Matching



6) Clock Hand Placement



#### FAISABILITE ET UTILISABILITE

---

Une étude de l'utilisabilité a été menée auprès de 88 participants âgés de 55 à 95 ans, qui présentaient un fonctionnement cognitif normal (n=79) ou des troubles mnésiques (7 MA et 2 MCI). Une grande majorité (90%) a pu réaliser les tests sans assistance. Parmi les patients MA, 3 sujets ont pu réaliser les tests sans assistance (Hill & Hammond, 2000).



## FIDELITE TEST-RETEST

---

Les participants ont reçu le CANS-MCI 3 fois, au début de l'étude (T1), 1 mois plus tard (T2) et 6 mois plus tard (T3). Les coefficients de corrélation ( $\alpha$ ) entre les performances à T1 et T2 vont de 0,61 à 0,83 ( $p < 0,05$ ), et ceux entre T2 et T3 vont de 0,62 à 0,89, suggérant une bonne fidélité. On note un effet d'apprentissage entre T1 et T2 puisqu'il y a une amélioration significative des scores pour tous les sous-tests à T2. Cependant, l'effet d'apprentissage n'est pas observé entre T2 et T3. Cela suggère qu'après une phase de familiarisation, les performances des sujets sont stables sur une période de 6 mois (Tornatore, Hill, Laboff, & McGann, 2005).

Dans une autre étude, les participants ont reçu deux fois le CANS-MCI (au temps de base et 3 mois après). Pour le score global, le coefficient de corrélation intra-classe entre les performances aux deux temps est élevé et significatif (CCI=0,875,  $p < 0,001$ ). A trois mois, on n'observe pas d'effet d'apprentissage puisque la différence entre les scores n'est pas significative ( $p = 0,715$ ) (Memória, Yassuda, Nakano, & Forlenza, 2014).

## CONSISTANCE INTERNE

---

La consistance interne entre les items au sein de chaque sous-test est élevée ( $\alpha > 0,70$ ) (Memória, et al., 2014; Tornatore, et al., 2005). Entre les sous-tests du CANS-MCI, la consistance interne est également élevée ( $\alpha = 0,77$ ) (Memória, et al., 2014).

## VALIDITE DE CONSTRUIT

---

La validité de construit du CANS-MCI est évaluée via l'étude des corrélations entre les scores à ces sous-tests et ceux aux tests neuropsychologiques en papier-crayon :

- ✓ Fonctions exécutives : les « empan » et le « code » du WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised)
- ✓ Mémoire épisodique : la « mémoire logique immédiate/différée » du WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised, le RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) et les sous-tests mnésiques de l'échelle d'évaluation de la démence de Mattis
- ✓ Langage/capacités visuospatiales : les sous-tests « initiation » de l'échelle d'évaluation de la démence de Mattis et la fluence verbale sémantique
- ✓ Efficience cognitif global : le test MoCA

Les coefficients de corrélation vont de 0,37 à 0,76, tous significatifs ( $p < 0,005$ ). L'analyse factorielle identifie un modèle à trois facteurs distincts mais fortement corrélés : mémoire, langage/capacités visuo-spatiales, et fonctions exécutives/contrôle mental (Memória, et al., 2014; Tornatore, et al., 2005).

#### VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

La capacité diagnostique du CANS-MCI a été étudiée en analysant les différences des scores au CANS-MCI de deux groupes de participants, classés selon leurs scores à la « mémoire logique différée » du WAIS-R (score inférieur vs. supérieur à 10 percentiles). Les scores à tous les sous-tests du CANS-MCI entre les deux groupes sont significativement différents. Cependant, les participants classés déficitaires cognitivement (score à la mémoire logique différée  $<$  à 10 percentiles) sont ceux qui sont plus âgés et qui ont un plus faible niveau d'éducation (Tornatore, et al., 2005).

Une autre étude utilise les valeurs de l'AUC pour comparer la valeur diagnostique du CANS-MCI pour discriminer les sujets sains des patients MCI, d'une part, et les sujets sains des patients MA, d'autre part. Le score total permet de différencier les sujets sains des patients MCI, avec une sensibilité à 81% et une spécificité à 73% ( $AUC=0,80 \pm 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). Pour distinguer les sujets sains des patients MA, la valeur diagnostique est excellente, avec une sensibilité et une spécificité à 100% ( $AUC=0,98 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ) (Memória, et al., 2014).

Dans un but d'identifier un outil neuropsychologique efficient pour le repérage des sujets MCI, une étude a comparé trois tests de dépistage de troubles cognitifs : MoCA, CANS-MCI, ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised) (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006). Les résultats montrent que pour différencier des sujets sains des patients MCI, la valeur diagnostique du CANS-MCI ( $AUC=0,87$ ) est comparable au MoCA ( $AUC=0,89$ ) et à l'ACE-R ( $AUC=0,82$ ) (Ahmed, de Jager, & Wilcock, 2011).

#### 1.5.3.3 CANTAB (CAMBRIDGE NEUROPSYCHOLOGICAL TEST AUTOMATED BATTERY)

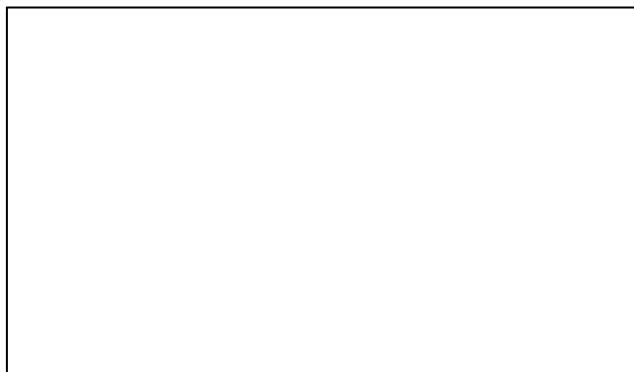
Le CANTAB a été conçu initialement dans les années 80 pour évaluer les capacités cognitives dans le vieillissement normal et pathologique (Robbins et al., 1998; Robbins et al., 1994). C'est la batterie de tests informatisés la plus publiée. Une grande base de données normative a été établie pour le CANTAB. Cette batterie est utilisée pour différencier des

sujets sains de ceux présentant des troubles cognitifs, d'origines diverses (<http://www.cambridgecognition.com>). Le CANTAB est administré par un technicien même si les tests sont délivrés via un ordinateur portable ou une tablette tactile. La batterie est constituée uniquement de tests de la modalité visuelle. Avant de commencer les tests, le participant doit réussir une tâche motrice simple « Motor Screening task », qui consiste à toucher le centre des cercles. La dernière version du CANTAB « Eclipse » comprend 25 tests, censés évaluer 7 domaines cognitifs. Ci-dessous, les tests fréquemment investigués dans les publications.

- ✓ « Paired associates learning » (PAL)  
Il s'agit d'associer les figures abstraites à leurs localisations. Après la phase d'encodage, lorsqu'une figure apparaît sur l'écran, le participant doit indiquer dans quel endroit elle doit être située.
- ✓ « Spatial Span » (SSP)  
Il s'agit d'une version informatisée du test « cube de Corsi ». Sur l'écran s'affichent plusieurs carrés, qui sont remplis de couleur, l'un après l'autre, dans une séquence spécifique. Le participant doit reproduire la séquence dans laquelle les carrés sont remplis de couleur en touchant les carrés.
- ✓ « Spatial working memory » (SWM)  
Sur l'écran s'affichent plusieurs carrés parmi lesquels le participant doit trouver un jeton caché en utilisant une stratégie par élimination. Le jeton est utilisé ensuite pour remplir la colonne située à droite de l'écran. Le nombre de carrés affichés sur l'écran augmente au fur et à mesure, jusqu'à 8. Une erreur est comptabilisée lorsque le participant touche le même carré où un jeton a été trouvé antérieurement.
- ✓ « Rapid visual processing » (RVP)  
Sur l'écran, une série de chiffres défile rapidement l'une après l'autre. Le sujet doit repérer une séquence spécifique de chiffres.
- ✓ « Match to sample visual search » (MTS)  
Le participant doit choisir parmi plusieurs figures, celle correspondant à la figure affichée au centre de l'écran.
- ✓ « 5-choice reaction time » (RTI)  
Le participant doit toucher le plus vite possible parmi 5 cercles celui qui s'allume.

- ✓ « Pattern recognition memory » (PRM)  
Lors de la phase d'encodage, le sujet voit une série de figures abstraites qui s'affichent une à une au centre de l'écran. Lors de la phase de reconnaissance, deux figures s'affichent et le sujet doit toucher celle qu'il a vue précédemment.
- ✓ « Spatial recognition memory » (SRM)  
Lors de la phase d'encodage, le sujet voit une série de carrés apparaissant un à un dans une des 5 localisations de l'écran. Lors de la phase de reconnaissance, le sujet doit toucher entre 2 carrés celui qui s'affiche parmi les 5 localisations vues lors de l'encodage.
- ✓ « Delayed matching to sample » (DMS)  
Lors de l'encodage, le sujet voit une figure complexe à l'écran. Après un bref délai (de 0, 4 ou 12 secondes), 4 figures apparaissent et le sujet doit toucher celle vue précédemment.
- ✓ « Stockings of Cambridge » (SOC) (Figure 4)  
Il est adapté du test « tour de Londres ». Il s'agit d'agencer les cercles de 3 couleurs différentes pour produire un agencement selon le modèle, tout en respectant certaines règles.

Figure 4: extrait de la tâche "Stockings of Cambridge"



- ✓ « Rapid visual information processing » (RVIP)  
A l'intérieur d'un carré affiché au centre de l'écran, défile une série de chiffres (de 2 à 9). Le sujet doit détecter le plus vite possible si la séquence de chiffres est paire ou impaire.

## FAISABILITE ET UTILISABILITE

---

Nous n'avons pas identifié les articles sur la faisabilité et l'utilisabilité du CANTAB.

## FIDELITE TEST-RETEST

---

Dans une étude ancienne, les participants ont reçu 2 fois à un mois de distance les sous-tests « PAL » et « DMS ». Les coefficients de corrélation entre 2 passations sont de 0,52 à 0,88, suggérant une bonne fidélité test-retest (Fowler, Saling, Conway, Semple, & Louis, 1995).

Dans une étude plus récente, 34 personnes âgées ont reçu 2 fois à un mois d'intervalle, les sous-tests du CANTAB. Les résultats montrent que les sous-tests « PAL », « SWM », « RVIP » et « RTI » présentent une bonne fidélité test-retest ( $r=0,71-0,89$ ). Cependant, on observe un léger effet d'apprentissage pour le « PAL » et le « SWM ».

## VALIDITE DE CONSTRUIT

---

Une étude a utilisé la méthode de l'analyse factorielle afin d'identifier les composantes communes des six sous-tests du CANTAB (PAL, SSP, SWM, RVP, MTS, RTI), ainsi qu'une batterie de tests neuropsychologiques en papier-crayon. Les résultats montrent que le test « PAL », ainsi que les autres tests mnésiques en papier-crayon (Rey auditory verbal learning test, mémoire logique, figure de Rey rappel), sont expliqués par le facteur « mémoire épisodique ». Alors que les 5 autres tests du CANTAB ne peuvent être expliqués par aucun facteur (Lenehan, Summers, Saunders, Summers, & Vickers, 2015).

L'étude de corrélation entre les sous-tests du CANTAB et les tests neuropsychologiques en papier-crayon montre que la corrélation la plus élevée se trouve entre l'index « mémoire visuelle » du WMS-R et le « PAL » ( $r=-0,69$ ,  $p<0.001$ ) (Fowler, et al., 1995).

## VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

Le test « PAL » est le sous-test du CANTAB le plus discriminant pour identifier les patients présentant des troubles mnésiques. Une étude récente a comparé les valeurs

diagnostiques du sous-test « PAL » et le « CERAD word list learning test »<sup>8</sup> pour la discrimination des sujets sains, des patients MCI et des patients MA. Utilisant la méthode d'analyse discriminante pour classer les sujets, le « PAL » est plus discriminant (81% de cas correctement classés) que le rappel différé du « CERAD word list learning test » (77,6% de cas correctement classés) (Junkkila, Oja, Laine, & Karrasch, 2012). Dans une autre étude, les performances des patients MA sont significativement inférieures à celles des sujets MCI aux sous-tests du CANTAB. De plus, les performances au sous-test « PAL » sont les plus altérées pour les deux groupes de patients (Égerházi, Berecz, Bartók, & Degrell, 2007). Enfin, le « PAL » a été montré comme une mesure sensible pour détecter l'amélioration cognitive chez les patients MA, après avoir pris le Donépézil (une dose de 5 mg) (Kuzmickienė & Kaubrys, 2015). Ces données suggèrent l'utilité du CANTAB pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans les essais thérapeutiques.

Les sous-tests du CANTAB évaluant l'attention (MTS, RTI et RVP) et la mémoire de travail (SWM, SSP) permettent de différencier des groupes de personnes âgées : sujets sains, sujets présentant une plainte mnésique mais sans troubles mnésiques objectifs, sujets présentant un MCI amnésique et patients MA (Saunders & Summers, 2011).

#### VALIDITE PREDICTIVE

---

Un suivi de 32 mois a été réalisé dans un groupe de 43 patients présentant un trouble mnésique. Au début de l'étude, ces patients ont reçu une batterie de tests neuropsychologiques traditionnels et les sous-tests du CANTAB. A 32 mois, 11 patients sur 43 ont été diagnostiqués MA. La régression logistique montre que la combinaison de 2 tests du CANTAB (PAL pour la mémoire visuo-spatiale et une épreuve de dénomination "Graded Naming Test") prédit le diagnostic de MA 32 mois plus tard (Blackwell et al., 2004).

Une étude longitudinale a examiné la capacité d'une batterie de tests neuropsychologiques (composés de plusieurs tests neuropsychologiques en papier-crayon et des sous-tests du CANTAB) à prédire l'évolution des participants sur une période d'environ 11 mois (sujets MCI vs. sujets sains). L'analyse factorielle discriminante montre que les tests utilisés mesurant plusieurs domaines cognitifs permettent de classer 83,9% de sujets

---

<sup>8</sup> Une liste de 10 mots est lue à voix haute au participant, qui doit les rappeler après avoir appris la liste. Il y a 3 essais au rappel immédiat et un rappel différé.

correctement. En particulier, le sous-test du CANTAB, le « RVP » est le prédicteur le plus puissant du modèle (Klekociuk, Summers, Vickers, & Summers, 2014).

#### 1.5.3.4 CNS VITAL SIGNS

La batterie CNS Vital Signs est composée de plusieurs tests neuropsychologiques en papier-crayon adaptés en format informatisé (décrits ci-dessous). La batterie est conçue pour être auto-administrée et la durée de passation est d'environ 30 minutes.

✓ « Verbal memory »

Adapté du test « Rey Auditory Verbal Learning Test », ce test mesure la mémoire de reconnaissance de mots. Lors de l'encodage, le sujet apprend 15 mots qui s'affichent un à un sur l'écran. Lors de la reconnaissance, le sujet doit identifier parmi une liste de 30 mots, ceux qu'il a appris précédemment. Il y a aussi une phase de reconnaissance différée.

✓ « Visual memory »

Adapté du test « Rey Visual Design Learning Test », ce test mesure la mémoire de reconnaissance de figures et de formes. Lors de l'encodage, le sujet voit 15 figures géométriques qui s'affichent une à une à l'écran. Pour la reconnaissance immédiate et différée, le sujet doit identifier parmi une liste de 30 figures, celles qu'il a vues précédemment.

✓ « Finger tapping »

Le sujet doit taper la touche « espace » du clavier avec son index le plus de fois possible en 10 secondes.

✓ « Symbol digit coding » (Figure 5)

Il est adapté du test « code » du WAIS. Le sujet doit taper le plus vite possible le chiffre qui correspond à chaque symbole.

✓ « Stroop test » (Figure 5)

Dans la première partie, le sujet doit appuyer sur la touche « espace » du clavier le plus vite possible lorsqu'il voit les mots (rouge, jaune, bleu et vert) écrits en noir qui apparaissent un à un sur l'écran.

Dans la deuxième partie, les mots (rouge, jaune, bleu et vert) écrits en différentes couleurs s'affichent un à un sur l'écran. Le sujet doit appuyer sur la touche « espace » lorsque la couleur de l'encre du mot correspond au sens du mot.

Dans la troisième partie, le sujet doit appuyer sur la touche « espace » lorsque la couleur de l'encre du mot ne correspond pas au sens du mot.

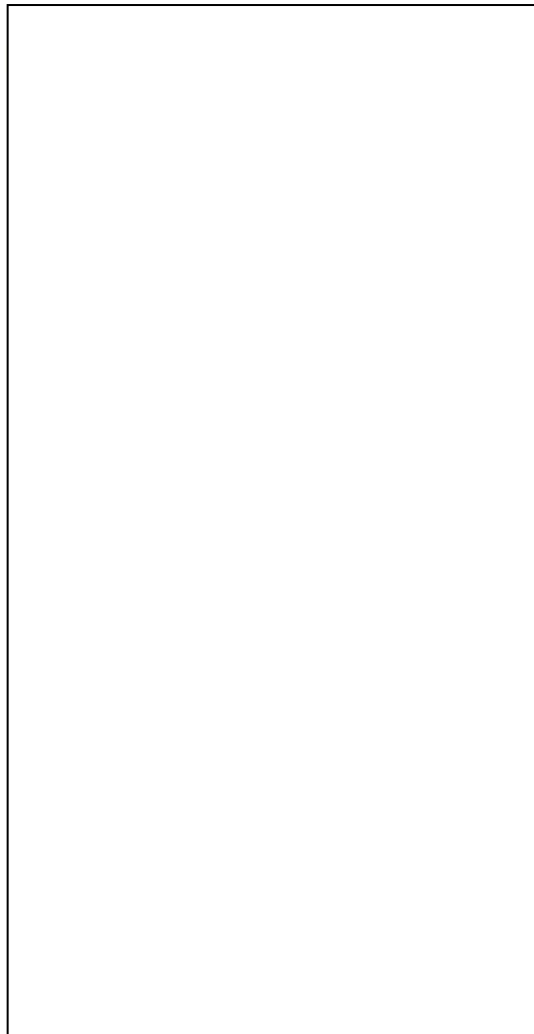
✓ « Shifting attention test » (Figure 5)

Le sujet doit apparier les figures selon soit la forme, soit la couleur. Ce test mesure la capacité de flexibilité mentale.

✓ « Continuous performance test »

Le sujet doit appuyer sur la touche « espace » le plus vite possible lorsqu'il voit une lettre spécifique s'afficher sur l'écran. Cette tâche mesure la vigilance et l'attention soutenue.

Figure 5: extrait des sous tests de la batterie CNS Vital Signs





## FIDELITE TEST-RETEST

---

L'étude de la fidélité test-retest du CNS Vital Signs a été réalisée chez 99 sujets, avec un intervalle entre 2 passations de 62 jours en moyenne. Les coefficients de corrélation pour les sous-tests entre 2 passations sont significatifs ( $r=0,314$  à  $0,874$ ,  $p<0,05$ ) (Gualtieri & Johnson, 2006).

## VALIDITE DE CONSTRUIT

---

Les performances de 180 sujets au CNS Vital Signs ont été comparées à celles aux tests neuropsychologiques traditionnels : le « Rey Auditory Verbal Learning Test », la « mémoire logique » et la « reconnaissance faciale » du Wechsler Memory Test, le « finger tapping test », le « test de Stroop » le « TMT-B » et le test « fluences ». Entre la version informatique et la version papier-crayon des tests, les coefficients de corrélation sont peu élevés ( $r<0,50$  pour la plupart). Cependant, pour certains tests mnésiques et exécutifs, les corrélations, quoique modérées, sont significatives (Gualtieri & Johnson, 2006).

## VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

Une étude a comparé les performances au CNS Vital Signs de 3 groupes de personnes âgées : sujets sains ( $n=89$ ), patients MCI ( $n=36$ ) et patients MA ( $n=53$ ). Tous les sous-tests ont permis de différencier les 3 groupes. Les tests évaluant la mémoire épisodique, la vitesse de traitement et la flexibilité cognitive étaient les plus discriminants (Gualtieri & Johnson, 2005). Cependant, les valeurs de l'AUC sont très faibles ( $AUC=0,537-0,741$ ).

### 1.5.3.5 COGSTATE

Les tests de cette batterie sont basés sur les jeux de cartes. Les consignes sont affichées sur l'écran. L'interface homme-machine est simplifiée : pour répondre à chaque question, les participants appuient sur le bouton gauche ou droit d'une souris ou une des deux touches d'un clavier (virtuel s'il s'agit d'un écran tactile). La batterie utilisée pour les personnes âgées dure environ 20 à 30 minutes et comprend les sous-tests décrits ci-dessous. Il existe une version courte de cette batterie comprenant les quatre premiers sous-tests. Chaque sous-test commence par un pré-test qui familiarise les participants à l'exigence des exercices pour lesquels les performances sont notées.

- ✓ **Detection task:**  
Une carte face cachée est affichée au centre de l'écran. Le participant doit appuyer sur une touche du clavier le plus vite possible lorsque la carte se retourne. Cette tâche mesure le temps de réaction simple.
- ✓ **Identification task:**  
Une carte est affichée au centre de l'écran. Le participant doit répondre le plus vite possible si oui ou non la couleur de la carte est rouge (ou noir) en appuyant sur une touche du clavier. Cette tâche mesure le temps de réaction de choix.
- ✓ **One Card Learning task :**  
Il s'agit d'une tâche de reconnaissance visuelle. Le participant doit répondre si oui ou non une carte affichée au centre de l'écran a été présentée antérieurement.
- ✓ **One-Back task :**  
Il s'agit d'une tâche de mémoire de travail et d'attention. Le participant doit répondre si oui ou non une carte affichée au centre de l'écran est identique à celle qui la précède.
- ✓ **Groton Maze Learning test :**  
Il s'agit d'une tâche évaluant les fonctions exécutives et la mémoire visuo-spatiale. Sur une grille de 100 carrés (10\*10), le participant doit trouver un chemin constitué de 28 carrés qui relie le point de départ et le point d'arrivée, tout en respectant les règles spécifiques. Cinq essais sont proposés.
- ✓ **Continuous Paired Associate Learning task :**  
Cette tâche mesure l'apprentissage visuel et la mémoire épisodique. Il s'agit d'associer les images et l'emplacement de celles-ci sur l'écran. Après une phase d'encodage, les images apparaissent une à une de manière aléatoire au centre de l'écran et le participant sélectionne l'emplacement de chaque image.

Cette batterie a fait l'objet de plusieurs études récentes et de grande ampleur de faisabilité, d'utilisabilité et de validation chez le sujet âgé.

#### FAISABILITE ET UTILISABILITE

---

La batterie CogState peut être délivrée via plusieurs interfaces, comme par exemple un ordinateur et une tablette tactile. Ces tests peuvent être administrés soit avec la présence d'un assistant dans une clinique ou un hôpital, soit au domicile des participants.

Selon les études, il existe peu de problème d'utilisabilité car il a été montré qu'une grande majorité (85%) des participants sains a pu réaliser les tests dans le temps alloué (30 minutes) et répondre correctement à un taux satisfaisant des questions la première fois quand ils reçoivent ces tests. De plus, pour les visites suivantes, ces évaluations nécessitent peu de supervision de la part de l'assistant et le temps moyen de passation devient plus court (15 minutes) (Fredrickson et al., 2010). Un échantillon de 150 participants, familiarisés avec la batterie CogState, ont accepté de continuer à réaliser cette batterie, via Internet à leur domicile. Tous les mois pendant un an, les participants ont reçu un mail les invitant à réaliser les tests via un lien. Au temps de base, une très grande majorité (95%) de participants a réussi à suivre les instructions dans le mail : ils se sont connectés au site de tests, ont entré le login et ont réalisé les tests. Cependant, le taux d'attrition est important : un tiers n'a pas réalisé les tests à trois mois ; presque la moitié a abandonné avant le sixième mois ; seulement 43% ont réalisé les tests à la fin (12<sup>ème</sup> mois) (Darby et al., 2014). Ainsi, malgré la faisabilité de cette batterie pour suivre l'évolution de l'état cognitif des personnes âgées à leur domicile, un défi majeur tout au long d'une étude longitudinale est de limiter l'attrition.

La comparaison entre les interfaces (PC vs. iPad) via lesquelles les tests sont administrés montre que bien que les participants réalisent les tests plus vite avec l'ordinateur, par rapport à l'iPad, les participants préfèrent cette dernière interface. La comparaison entre les performances à une consultation mémoire et à domicile montre que les participants réalisent les tests plus vite à leur domicile, mais les taux de bonnes réponses sont comparables (Mielke, et al., 2015).

#### FIDELITE TEST-RETEST

---

Les participants (sujets sains, patients MCI et patients déments) ont reçu deux fois la batterie CogState, à deux heures d'intervalle. Les résultats montrent que les performances des participants pour la plupart de sous-tests sont assez stables ( $r > 0.60$ ,  $p < 0,05$ ). Cependant, pour la tâche évaluant la mémoire de travail (one-back test), l'effet d'apprentissage (practice effect) a été observé pour tous les groupes. L'effet d'apprentissage est aussi observé pour la tâche évaluant la mémoire mais uniquement chez les sujets sains (Hammers et al., 2011).

Sur une période de 4 mois, trois groupes de personnes âgées (sujets sains, patients MCI et patients déments) ont reçu une fois par mois la version courte de la batterie CogState. Les valeurs des coefficients de corrélation intra-classe (CCI=0,77-0,95) pour les scores

composites attention et mémoire pour les trois groupes sont élevées et significatives (Maruff et al., 2013).

#### VALIDITE DE CONSTRUIT

---

Les corrélations entre la plupart des sous-tests mnésiques et exécutifs de la version courte du CogState et les tests neuropsychologiques mnésiques et exécutifs en papier-crayon sont modestes voire faibles ( $r=0.07-0.52$ ) et non significatifs ( $p>0.01$ ). La réalisation de ces tâches nécessite plusieurs processus cognitifs. Ainsi, chaque tâche mesure plusieurs dimensions cognitives, au lieu d'un domaine spécifique (Hammers et al., 2012). Les indicateurs (précision et vitesse) du score global du CogState présentent des corrélations modestes mais significatives avec le test HVLT ( $r=-0,20$  et  $0,39$ ,  $p<0,05$ ) (de Jager, et al., 2009).

#### VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

Les patients déments présentent une altération des performances à tous les sous-tests, en comparaison des sujets âgés sains et des patients MCI. Cependant, hormis la tâche évaluant la mémoire de travail (vitesse de traitement au one-back test), la plupart des sous-tests du CogState ne permet pas de différencier les sujets sains des patients MCI (Hammers, et al., 2012).

Pour la version courte de CogState, par rapport aux sujets sains, l'altération des performances est plus importante chez les patients MA que chez les patients MCI. De plus, pour les deux groupes de patients, la magnitude de l'altération est plus importante dans les domaines de la mémoire de travail et de l'apprentissage visuel que pour l'attention et la capacité psychomotrice (Lim et al., 2012; Maruff, et al., 2013). Le score composite « apprentissage visuel/mémoire de travail » présente une valeur diagnostique élevée :  $AUC=0,99$  pour la classification sujets sains vs. MA et  $AUC=0,91$  pour la classification sujets sains vs. MCI (Maruff, et al., 2013).

#### RELATION ENTRE BIOMARQUEURS ET LES PERFORMANCES AU COGSTATE

---

L'hypométabolisme dans les régions temporo-pariétales et cingulaire postérieure en tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) est corrélé à la vitesse de traitement aux sous tests « Identification test » ( $p=0,04$ ) et « One-Back test »

( $p=0,006$ ). Une réduction du volume hippocampique est associée à un ralentissement au « Groton Maze Learning test » ( $p=0,001$ ) et à une moindre précision au « One Card Learning task » ( $p=0,02$ ). Il y a une absence de corrélation entre les dépôts amyloïdes et les performances au CogState (Mielke et al., 2014).

#### 1.5.3.6 MINDSTREAMS MILD IMPAIRMENT BATTERY

Les tests de cette batterie sont adaptés des tests neuropsychologiques traditionnels en papier-crayon. Les participants saisissent leur réponse via une souris ou le pavé numérique du clavier (qui s'apparente au pavé numérique téléphonique pour être facile à utiliser pour les personnes âgées). Les participants se familiarisent avec l'interface avant de commencer les tests. De plus, pour chaque sous-test, un pré-test est proposé, permettant aux participants de mieux comprendre la nature de l'exercice et le mode de saisie de la réponse. La durée de passation est de 45 à 60 minutes. Ci-dessous la description des tests :

✓ Verbal Memory

Il s'agit d'une tâche de la mémoire de reconnaissance des mots avec la modalité immédiate et différée (10 minutes après). Les participants doivent lire, associer et mémoriser dix paires de mots présentés sur l'écran. Après cette phase d'encodage, l'un des mots présentés apparaît sur l'écran et le participant doit sélectionner parmi 4 mots, le mot associé au mot cible.

✓ Non-Verbal Memory (Figure 6)

Il s'agit d'une tâche de la mémoire de reconnaissance des stimuli non verbaux avec la modalité immédiate et différée (10 minutes). La phase d'encodage consiste à mémoriser 8 images d'objets géométriques. La phase de reconnaissance consiste à sélectionner le stimulus déjà présenté, parmi 4 versions différentes du stimulus.

Figure 6: extrait de la tâche "Non-Verbal Memory"



✓ Go-No Go test

Cette tâche mesure le temps de réaction simple et la capacité d'inhibition. Les carrés de 4 couleurs différentes s'affichent un à un sur l'écran avec un intervalle de temps variable entre 2 affichages. Le participant doit appuyer sur un bouton de la souris le plus vite possible lorsque la couleur du carré n'est pas rouge.

✓ Problem Solving

Sur l'écran s'affichent 4 carrés, dont 3 contiennent une forme géométrique et une qui est vide. Le participants doit trouver une logique qui relie ces formes et doit choisir, parmi 6 propositions, celle qui doit apparaître dans le carré vide.

✓ Mindstreams Stroop test

Cette tâche mesure la capacité d'inhibition. Elle est constituée de 3 phases.

Pour la phase 1 (temps de réaction de choix), un mot écrit d'une couleur donnée est affiché au centre de l'écran, le participant doit choisir le plus vite possible, entre l'un des deux carrés de couleurs différentes (droit vs. gauche), celui correspondant à la couleur du mot.

Pour la phase 2, un mot de couleur, écrit en blanc est affiché sur l'écran. Le participant doit choisir le plus vite possible, entre l'un des deux carrés de couleurs différentes (droit vs. gauche), celui correspondant au mot écrit.

Pour la phase 3, un mot écrit d'une couleur différente du sens du mot (p. ex., le mot « bleu » écrit en rouge) s'affiche au centre de l'écran. Le participant doit choisir le plus vite possible, entre l'un des deux carrés de couleurs différentes (droit vs. gauche), celui correspondant à la couleur de l'encre du mot écrit.

✓ Catch Game

Cette tâche mesure le temps de réaction, l'apprentissage moteur, la planification motrice et la vitesse de traitement d'informations. Le participant doit attraper les rectangles blancs qui tombent du haut de l'écran en bougeant le rectangle vert situé en bas de l'écran.

✓ Verbal Function

Cette tâche mesure la capacité verbale basique. Une image s'affiche à l'écran, le participant doit choisir parmi 4 mots, celui correspondant à l'image.

✓ Visual Spatial Imagery

Cette tâche mesure la capacité d'abstraction spatiale. Une scène de paysage avec un petit poteau s'affiche sur l'écran. Il est demandé au participant d'imaginer le

paysage à partir du poteau. Quatre scènes avec des points de vue différents sont présentées, le participant choisit celle qui correspond au point de vue à partir du poteau.

✓ Staged Information Processing test

Cette tâche mesure la vitesse de traitement d'informations à un niveau croissant de complexité. Les questions à traiter peuvent être classées selon 3 niveaux de charges d'informations : un chiffre, le calcul mental avec une opération, le calcul avec deux opérations. Les questions vont être affichées de plus en plus rapidement au fur et à mesure qu'on avance dans le test. Pour chaque question, le participant répond le plus vite possible si la réponse est inférieure ou égale à 4 ou supérieure à 4, en appuyant sur le bouton gauche et le bouton droit de la souris.

✓ Finger Tapping

Cette tâche mesure la capacité motrice. Il est demandé aux participants de cliquer sur le bouton gauche de la souris le plus possible pendant 12 secondes.

Il existe au moins deux versions courtes (durée de passation=15 minutes et 30 minutes) de cette batterie.

#### FAISABILITE ET UTILISABILITE

---

Un grand nombre de patients (N=2888) recrutés via plusieurs centres (gériatrie, neurologie, médecine générale) ont réalisé les tests du Mindstreams sur ordinateur. Les participants saisissent les réponses et les valident via la souris et le pavé numérique du clavier, sous la supervision d'un technicien. En ce qui concerne la facilité d'utilisation du format informatique des tests, la majorité de participants, même ceux qui n'utilisent pas un ordinateur, ceux âgés plus de 75 ans et ceux qui ont des scores plus bas aux tests, considère le format facile à utiliser. Le technicien n'observe pas de frustration particulière chez les participants (Fillit, et al., 2008).

#### FIDELITE TEST-RETEST

---

Nous n'avons pas identifié d'études sur la fidélité test-retest du Mindstreams chez le sujet âgé.

## VALIDITE DE CONSTRUIT

---

Le score global du Mindstreams est corrélé aux scores du MMSE ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$ ), de l'IADL de Lawton ( $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ ), du test de l'horloge ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ) et du CDR-SB ( $r=-0,72$ ,  $p<0,001$ ) (Dwolatzky, Dimant, Simon, & Doniger, 2010).

## VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

Les sous-tests et le score global du Mindstreams permettent de différencier les sujets âgés sains, des patients MCI et des patients MA. Les sous-tests les plus discriminants sont ceux de la mémoire épisodique verbale (AUC=0,894) et des fonctions exécutives (test Go-No Go : AUC=0.84), pour la discrimination entre les personnes âgées sans trouble cognitif et celles présentant un MCI (Doniger, Jo, Simon, & Crystal, 2009; Dwolatzky et al., 2003). Les valeurs discriminantes de ces mesures sont comparables, voire légèrement meilleures par rapport à celles de tests traditionnels utilisant le papier-crayon qui évaluent les mêmes dimensions (AUC de la mémoire logique du WMS-III=0,885 ; AUC du « code » du WAIS-III=0,73) (Dwolatzky, et al., 2003). De plus, pour la majorité des sous-tests, les performances ne sont pas influencées par la sévérité des symptômes dépressifs, sauf le sous-test évaluant la capacité motrice (Doniger, et al., 2009). En ce qui concerne une des versions courtes de Mindstreams (durée de passation=30 minutes), la valeur de la validité discriminante pour distinguer les personnes âgées saines de celles atteintes de troubles cognitifs (MA+MCI) est aussi élevée (AUC= 0,82) (Doniger et al., 2005). Une autre version courte avec une durée de passation de 15 minutes est destinée aux patients présentant des troubles cognitifs avérés. Cette version permet de discriminer trois groupes de participants dont la sévérité des troubles est classée selon l'échelle « Clinical Dementia Rating » (CDR=0,5 vs. 1 vs. 2) (Dwolatzky, et al., 2010).

---

### 1.5.3.7 VIRTUAL REALITY DAY-OUT TASK (VR-DOT)

Dans le cadre d'un projet de recherche sur le « Serious Game », une équipe gréco-suisse a mis au point une épreuve de la réalité virtuelle « Day-Out Task » (VR-DOT) pour le repérage des démences au stade précoce (Tarnanas et al., 2013). Le dispositif est composé d'un ordinateur, d'un écran de rétroprojection, d'un capteur de mouvements et d'une caméra Kinect. Il s'agit d'une tâche naturaliste et écologique pour évaluer les gestes complexes de la vie quotidienne (instrumental activities of daily living ; IADL). Cette tâche simule 6 scénarios



(avec différents niveaux de difficultés) d'exercices d'évacuation d'incendie, qui ont lieu dans un immeuble de 3 étages, avec 5 appartements pour chaque étage. Cette tâche sollicite la mémoire prospective et les fonctions exécutives dans des situations d'urgence lors desquelles les personnes âgées priorisent, organisent, initient et réalisent plusieurs sous-tâches afin de sortir de l'immeuble en sécurité. Pour naviguer dans l'environnement virtuel, les sujets utilisent les gestes (pointer avec la main) pour avancer, reculer et tourner. Pour sélectionner, prendre, déposer et déplacer des objets virtuels, ils peuvent pointer avec le doigt et mimer le geste de saisir. Un pré-test est proposé aux participants lors duquel ils se familiarisent avec différents types de manipulations dans l'environnement virtuel. La durée du test est entre 30 et 48 minutes.

Le score final est calculé selon une formule, prenant en compte le temps de réalisation, le nombre d'omissions (d'une des activités à effectuer), le nombre de répétitions de la même activité, le nombre de fois où le participant réalise les activités dans un ordre correct et le nombre de tentatives pour réaliser une activité.

#### FIDELITE

---

Un groupe de 227 sujets âgés (76 NC, 65 MCI et 86 AD) a réalisé le VR-DOT mensuellement pendant 3 mois. Les indices de la variabilité intra-individuelle (VII)<sup>9</sup> des performances au VR-DOT ont été calculés pour chaque visite. Les CCI des VII entre les 3 visites sont bons (0,60- 0,80) (Tarnanas et al., 2015).

#### VALIDITE DE CONSTRUIT

---

Le VR-DOT est modérément corrélé au MMSE ( $r_s=0,26$ ) et au Bristol ADL ( $r_s=0,32$ ), mais ces corrélations sont significatives ( $p<0,05$ ) (Tarnanas, et al., 2013).

#### VALIDITE DISCRIMINATIVE

---

Par rapport aux tests et aux échelles traditionnelles (MMSE, Bristol score ADL, Blessed score ADL et rappel différé au RAVLT), le VR-DOT présente une meilleure performance diagnostique pour la discrimination entre les sujets âgés sains et les patients MCI

---

<sup>9</sup> La variation des performances d'un sujet, soit au sein d'un même domaine cognitif ou entre plusieurs domaines cognitifs.

(AUC=0,96) d'une part, et entre les patients AD et MCI (AUC=0,95) d'autre part (Tarnanas, et al., 2013).

#### VALIDITE PREDICTIVE

---

Dans une étude, 205 participants (72 NC, 65 MCI et 68 MA) ont réalisé annuellement le VR-DOT pendant 3 ans. Les changements des scores dans le temps au VR-DOT est le meilleur prédicteur de la conversion en MA ( $p=0,008$  ;  $OR=2,8$  ;  $R^2=0.564$ ), suivi par l'échelle Bristol ADL ( $p=0.03$  ;  $OR=1,9$  ;  $R^2=0.564$ ) et l'échelle Blessed ADL ( $p=0.01$  ;  $OR=1,4$  ;  $R^2=0.466$ ) (Tarnanas, et al., 2013).

Un groupe de 134 MCI a été suivi pendant 1 an. Ils ont reçu au début et à la fin de l'étude le VR-DOT, les tests neuropsychologiques en papier-crayon, une IRM et un électroencéphalogramme (EEG). A 12 mois, 56 MCI se sont convertis en MA. Au début de l'étude (AUC=0,902) et à la fin (AUC=0,947), parmi toutes ces mesures, le VR-DOT présente une meilleure performance diagnostique pour la discrimination entre les MCI qui n'évoluent pas et ceux qui progressent vers une MA (Tarnanas, Tsolaki, Nef, M. Müri, & Mosimann, 2014).

Un suivi annuel sur une période de 5 ans a été réalisé auprès de 215 sujets âgés qui ont reçu les examens suivants : ponction lombaire, IRM, PET-scan, tests neuropsychologiques utilisant le papier-crayon et VR-DOT. Pour chaque visite, les sujets classés comme normaux au point de départ sont reclassés, soit en « sujet normal stable », soit en « sujet converti en MCI ». Les sujets classés comme MCI au début, sont reclassés soit en « MCI stable » ou en « MCI converti en MA ». Le VR-DOT présente une bonne voire une excellente performance diagnostique pour différencier les sujets qui restent stables de ceux qui déclinent (AUC=0,85-0,95) (Tarnanas, Tsolaki, Wiederhold, Wiederhold, & Tsolaki, 2015).

## 2 LE PROJET DE RECHERCHE

### 2.1 RATIONNEL DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette thèse est de développer et de valider un test informatisé auprès d'une population gériatrique. Cette thèse découle des travaux antérieurs et des réflexions sur mon terrain de travail dans une consultation mémoire. Depuis 2007, je réalise des bilans neuropsychologiques et des recherches en neuropsychologie clinique avec des approches quantitatives (études expérimentales et de cohorte avec des analyses statistiques) et qualitatives (observation, entretien, groupe de discussion). En 2011, en exploitant la base de données de l'étude de cohorte « SUVIMAX 2 »<sup>10</sup>, avec mes collègues, j'ai rédigé un article sur les données normatives et la validité de construit d'un test de barrage en papier-crayon, le test « K-T » (Halter, 1958). Cette étude a permis de valider le test « K-T » en tant que test évaluant les fonctions exécutives (Wu et al., 2013) (annexe 1). A partir de ce travail, nous pensions que ce test pourrait être intéressant pour évaluer les troubles des fonctions exécutives chez les patients âgés. Ainsi, j'ai commencé en septembre 2012 à faire passer ce test auprès des patients que je voyais en bilan neuropsychologique afin de savoir si ce test permettait de différencier les personnes âgées saines de celles présentant des troubles cognitifs.

Parallèlement, avec ma directrice de thèse, nous menons des études sur l'usage des technologies chez les personnes âgées. Avec les collègues qui travaillent sur des applications numériques pour les séniors, l'idée de la conception et de la validation des tests évaluant les fonctions cognitives s'est concrétisée par le travail de cette thèse. A partir du test « K-T », nous avons développé une application pour tablette tactile. Ce nouveau test de barrage numérique est nommé « e-CT » (cancellation test : test de barrage en anglais).

L'idée de l'informatisation des tests cognitifs découle aussi de nos travaux sur l'effet de Flynn (de Rotrou et al., 2013). En effet, nous avons comparé 2 cohortes de personnes âgées en bonne santé d'une même tranche d'âge et à caractéristiques socio-démographiques comparables, recrutées dans des périodes différentes, à environ 20 ans d'écart (1991-1997 vs. 2008-2009). Sur une batterie de tests cognitifs « Profil d'Efficience Cognitive » (De Rotrou et al., 1991), nous avons observé une augmentation des scores, en faveur de la cohorte

---

<sup>10</sup> SUVIMAX 2 (SUplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants) a pour objectif d'investiguer l'effet de la nutrition sur le vieillissement (E. Kesse-Guyot et al., 2011; Emmanuelle Kesse-Guyot et al., 2011).

récente, un phénomène qu'on nomme « effet de Flynn ». Ainsi, nous avons suggéré que pour le repérage précoce des troubles cognitifs chez les personnes âgées, il faudrait non seulement mettre à jour les données normatives sur les tests existants, mais aussi élaborer de nouveaux tests, en lien avec l'évolution de nouvelles technologies.

Cette thèse présente donc l'étude des propriétés métrologiques de ces deux tests de barrage. Trois articles ont été rédigés au cours de la thèse.

- 1) L'étude des variables influençant les performances au test e-CT et de la validité de construit et de la fidélité test-retest de ce test
- 2) L'étude de la validité discriminative du test K-T
- 3) L'étude de la validité discriminative du test e-CT en comparaison avec le test K-T

## 2.2 MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, transversale et monocentrique. Le recrutement des sujets s'est fait en majorité via l'hôpital de jour de l'hôpital Broca et pour une petite partie via des associations de personnes âgées des arrondissements parisiens de proximité (n=13). Les patients ont été soumis à un bilan gériatrique complet comprenant un examen clinique, des analyses biologiques, une imagerie cérébrale, et un bilan neuropsychologique. Le diagnostic a été porté par un gériatre ou un neurologue.

### 2.2.1 PARTICIPANTS

Les participants présentaient soit un fonctionnement cognitif normal, soit un MCI (Petersen et al., 2001), soit une maladie d'Alzheimer (McKhann, et al., 1984). Les critères de non inclusion pour tous les sujets sont les suivants :

- Présence de troubles psychiatriques ou neurologiques
- Dépendance à l'alcool ou à une substance
- Présence de troubles sensoriels ou physiques gênant l'utilisation de la tablette numérique

Pour la protection des données, une déclaration a été effectuée auprès de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Ce projet de thèse a reçu un avis favorable du CERES (Conseil d'évaluation éthique pour les recherches en santé) au sein de l'université Paris Descartes (N° IRB : 2015800001072).

---

### 2.2.2 BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE

Les participants ont reçu un bilan neuropsychologique comprenant les tests suivants :

- Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)
- Empan de chiffres (ordre direct et inverse) du WAIS (Wechsler, 1997)
- Trail Making Test partie A et B (TMT-A & TMT-B) (Reitan, 1992)
- Fluences phonémique (P en 2 minutes) et catégorielle (animaux en 2 minutes)
- Rappel Libre/Rappel Indicé à 16 items (RL/RI-16) (Van der Linden, 2004)
- Sous-tests du Profil d'Efficiace Cognitive (De Rotrou, et al., 1991) : « test visuospatial » et 2 essais du « test du récit »

Avant ou après leur bilan neuropsychologique, les participants ont reçu le test K-T et le test e-CT, dont l'ordre de passation est aléatoire.

---

### 2.2.3 LE TEST K-T

Sur une feuille de papier (format A3) sont imprimées 2 colonnes de stimuli (à droite et à gauche), composées de chiffres, de lettres et de symboles. Chaque colonne comporte 340 stimuli (20 lignes de 17 stimuli) (figure 7). Les participants doivent barrer dans la colonne à gauche, les stimuli qui ne sont pas identiques à ceux de la colonne à droite. Le temps alloué est de 3 minutes, durant lequel les participants doivent barrer les stimuli ligne par ligne (de haut en bas) et de gauche à droite pour chaque ligne, le plus vite possible, sans se tromper. Au bout de 3 minutes, une croix est tracée à côté du dernier stimulus traité. Au total, 117 stimuli sont à barrer. Pour la cotation du test, on compte le nombre de bonnes réponses (stimuli correctement barrés), d'erreurs d'omission (stimuli à barrer mais non barrés) et d'erreurs de commission (stimuli à ne pas barrer mais barrés par erreur). Selon l'étude précédente (Wu, et al., 2013), la corrélation entre le test K-T et les tests exécutifs est élevée, notamment avec la condition alternance chiffres/lettres du Delis-Kaplan Executive Function System TMT (Delis, 2001),  $r=0,51$ . Alors que la corrélation est faible avec le test de la mémoire épisodique RI-48 (Ivanoiu et al., 2005),  $r=0,19$ .

Figure 7: Le test "K-T"

Colonne à corriger	Colonne correcte
- P 2 e N d ' a T = q 9 U x J i =	- p 2 é N d ' A T = Q 9 u x J i =
s ? r V m 8 i g z 6 + H a w K ) n	S ? r m V 8 i G z 5 + H a w K ( N
l n : t è L 4 ç 6 * b y d 0 3 m f	l n . t é L 4 c 6 + b d y 0 9 m x
f / a B r l % q ù E 7 c H f o N l	f ç a B r l & q u E 8 c H f o N L

#### 2.2.4 LE TEST E-CT

En prenant pour base le test K-T, le test e-CT a été développé pour les tablettes de type androïde. Sur l'écran de la tablette (10,1 pouces), sont affichées 2 colonnes (à gauche et à droite) de stimuli composés uniquement de symboles abstraits. Chaque colonne comporte 30 symboles (6 lignes de 5 symboles) (figure 8). Dans la colonne gauche, les participants doivent toucher les symboles qui ne sont pas identiques à ceux situés à droite. Le temps alloué à cette tâche est de 2 minutes, durant lequel les participants doivent traiter les symboles ligne par ligne (de haut en bas) et de gauche à droite pour chaque ligne, le plus vite possible, sans se tromper. Lorsque le participant a traité tous les symboles sur la page, il doit toucher le bouton "suivant" afin de continuer à traiter les symboles sur une nouvelle page. Au total, il y a 7 pages de symboles à traiter et 62 symboles sont à toucher. Pour familiariser les participants avec le fonctionnement de la tablette, ils réalisent un pré-test qui consiste à traiter 2 pages de symboles. Pour commencer le test, les participants touchent le bouton "commencer le test" et le chronomètre de la tablette est lancé. Au bout de 2 minutes, le test s'arrête et la tablette affiche le nombre de bonnes réponses, d'erreurs d'omission et d'erreurs de commission. Nous relevons le nombre de fois qu'il est rappelé au participant de toucher le bouton "suivant" afin de continuer le test.

Figure 8: Le test “e-CT”



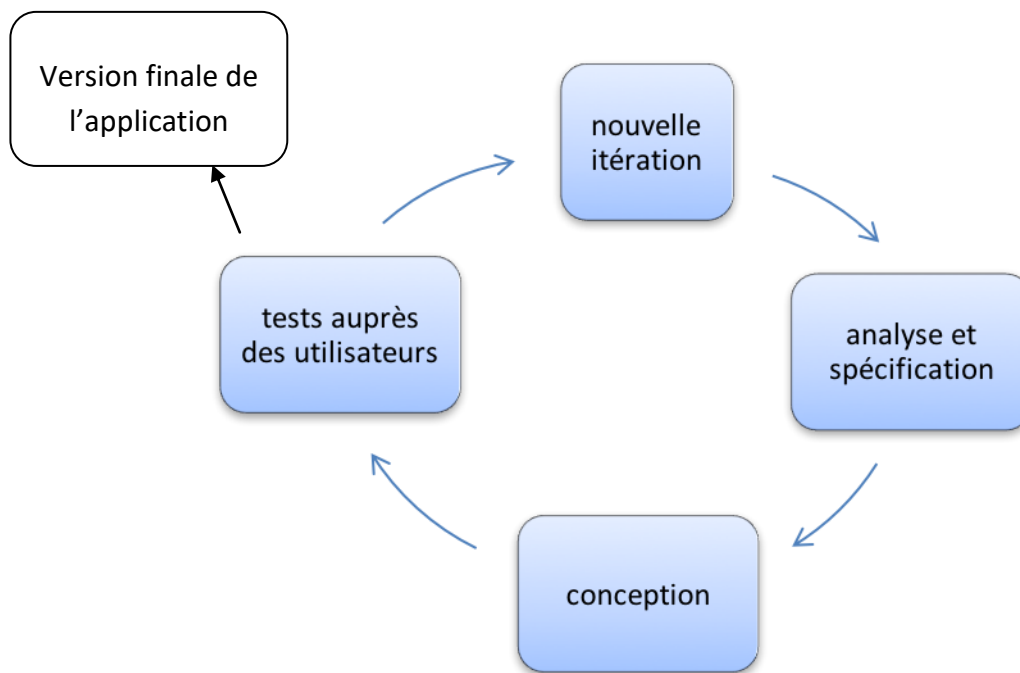
Le test e-CT a été développé en collaboration avec une équipe d'ingénieurs informatiques, spécialisés dans la conception des applications pour les Smartphones et les tablettes. Nous avons suivi la démarche de « conception centrée sur l'utilisateur » : les caractéristiques des utilisateurs finaux (âgé, peu expérimenté en informatique) sont pris en compte à chaque étape du processus de développement (Nielsen, 1993). Plusieurs itérations « développement-test utilisateur » ont été nécessaires afin d'obtenir la version finale du test e-CT (Figure 9).

Au début, la psychologue a montré le test K-T et fourni les spécifications aux ingénieurs, qui ont formulé des suggestions en fonction des possibilités du développement. Quelques adaptations ont été nécessaires. Par exemple, le test K-T se présente sur une feuille de papier en format A3, qui contient 2 blocs de 340 stimuli (20 lignes de 17 stimuli pour chaque ligne). Comme la tablette ne pouvait pas afficher autant de stimuli sur un seul écran, il fallait faire afficher les stimuli sur plusieurs pages et réduire le nombre de stimuli dans chaque bloc (30 stimuli: 6 lignes de 5 stimuli pour chaque ligne). Comme les ingénieurs n'arrivaient pas à reproduire tous les symboles du test K-T pour le test e-CT, nous avons cherché ensemble les pictogrammes disponibles (payants), prêts à être utilisés pour le développement d'un programme informatique. Nous nous sommes enfin mis d'accord sur les symboles abstraits, sans chiffres, ni lettres, en pensant que ce test pourrait être un test « culture-free ». Ainsi, ce test peut être utilisé aussi bien chez les personnes âgées que chez les enfants et chez les sujets d'origines culturelles différentes. Le test e-CT correspond donc aux critères

d'utilisabilité du "NIH-Toolbox Cognition Battery"<sup>11</sup>: c'est un test informatisé, dont le temps de passation est court (<5 min). Il pourrait être utilisé auprès de diverses populations, en raison de la nature "culture-free" de cette tâche (les stimuli sont constitués de symboles abstraits) (Zelazo, et al., 2014).

Les ingénieurs ont développé et livré plusieurs versions intermédiaires de l'application. La psychologue a testé chaque version livrée avec quelques patients afin de vérifier son utilisabilité. En effet, selon Nielsen, cinq utilisateurs permettraient de lever au moins 80 % des problèmes d'utilisabilité<sup>12</sup>. Les ingénieurs ont modifié l'application en fonction des recommandations issues de chaque test d'utilisabilité. Après plusieurs itérations, la version finale a été obtenue lorsqu'on n'a plus observé d'anomalies ni de problèmes d'utilisabilité au cours des tests avec des utilisateurs.

Figure 9: Les phrases de conception centrée sur l'utilisateur



<sup>11</sup> Le « NIH Toolbox Cognition Battery » fait partie du « NIH Toolbox for Assessment of Neurological and Behavioral Function », une boîte à outils qui propose des tests informatisés communs pour les recherches en neurosciences. Il est composé de tests rapides, efficaces et libres d'accès pour évaluer l'état cognitif et émotionnel. Le « NIH Toolbox Cognition Battery » est conçu pour évaluer les sujets de tout âge (3-85 ans) pour les domaines cognitifs suivants : fonctions exécutives, attention, mémoire épisodique, mémoire de travail, langage et vitesse de traitement (Gershon et al., 2010).

<sup>12</sup> <https://www.nngroup.com/articles/why-you-only-need-to-test-with-5-users/>



---

#### 2.2.5 RECUEIL SUR L'UTILISATION DES APPAREILS INFORMATIQUES

Enfin, pour recueillir le niveau de familiarité avec les appareils informatiques, nous demandons à chaque participant d'indiquer sur une échelle de Likert la fréquence d'utilisation d'une tablette/un Smartphone et d'un ordinateur : 1=jamais ; 2=une fois par mois ; 3=une fois par semaine ; 4=une fois par jour ; 5=plusieurs fois par jour.

Pour les analyses, nous avons dichotomisé cette variable selon le facteur : utilisation quotidienne ou non d'un appareil informatique (4-5 : utilisation quotidienne ; 1-3 : non utilisation quotidienne).

### 2.3 ARTICLE 1 : A TABLET-PC-BASED CANCELLATION TEST ASSESSING EXECUTIVE FUNCTIONS IN OLDER ADULTS

Wu, Ya-Huei, Vidal, Jean-Sébastien, de Rotrou, Jocelyne, Sikkes, Sietske A. M., Rigaud, Anne-Sophie, & Plichart, Matthieu. (2015). A Tablet-PC-Based Cancellation Test Assessing Executive Functions in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1154-1161.

#### Résumé

Les outils numériques (tablettes tactiles, Smartphones) ouvrent de nouvelles perspectives dans l'évaluation des fonctions cognitives chez le sujet âgé. L'automatisation de passation de test (présentation de consignes et de stimuli, déclenchement de chronomètre), de cotation de scores et de recueil de données permet une mesure précise des capacités cognitives, une réduction des erreurs humaines et un gain du temps. Cependant, beaucoup de personnes âgées sont peu expérimentées en appareils informatiques et peuvent éprouver des difficultés de manipulation au cours des tests informatisés. Par conséquent, leurs performances peuvent être biaisées. Pour les nouveaux tests informatisés, le lien entre un manque d'expérience avec des appareils informatiques et les performances aux tests doit être élucidé. Pour valider les tests informatisés, leurs propriétés psychométriques doivent être étudiées dans cette population.

Dans cet article, nous présentons un test de barrage numérique sur tablette tactile (e-CT), développé à partir d'un test de barrage en papier-crayon (test K-T). Cette étude porte sur une population de personnes âgées en bonne santé. Nous avons examiné l'influence des variables socio-démographiques (âge, sexe, éducation) et l'expérience avec des appareils informatiques (utilisation quotidienne vs. non quotidienne d'un appareil informatique) sur les performances au test e-CT (le nombre de bonnes réponses, d'erreurs d'omission et d'erreurs de commission). La validité de construit et la fidélité test-retest ont aussi été étudiées.

Quatre-vingt-quatorze sujets âgés sains ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique standardisé complet en hôpital de jour gériatrique, la passation du test K-T et du test e-CT. Les effets des variables socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'étude) et des compétences en informatique sur les performances au test e-CT ont été examinés au moyen d'une régression linéaire multivariée. Les validités convergente (tests exécutifs) et divergente

(tests mnésiques) ont été étudiées par des tests de corrélation entre les scores au test e-CT et les tests classiques. La fiabilité test-retest a également été mesurée par le coefficient de corrélation de Spearman.

L'âge moyen était de 74,6 (écart type=7,3) ans et 78% des participants étaient des femmes. Soixante-neuf pour cent avaient un niveau d'études supérieures et 76% utilisaient un appareil informatique quotidiennement. Le score moyen de bonnes réponses (BR) était de 40,3 (écart type=5,7), pour un score maximal possible de 62. Chez 67% des participants, au moins une erreur d'omission a été observée. Au moins une erreur de commission a été observée chez 19,2% des sujets.

Le score BR était corrélé négativement avec l'âge ( $r_s = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ) et positivement avec le niveau d'études ( $U = 646,5$ ,  $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de lien entre les performances au test e-CT et le sexe et l'expérience avec les appareils informatiques. Dans l'analyse multivariée, seul l'âge restait significativement associé avec le score BR ( $\beta = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ) et la présence d'erreur de commission (odds ratio=1,10,  $p = 0,02$ ).

La validité convergente du test e-CT était bonne avec une corrélation significative avec la plupart des tests exécutifs, notamment avec le test K-T ( $r_s = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ) et le test TMT-B ( $r_s = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Aucune corrélation n'était observée entre le test e-CT et le RL-RI 16, suggérant une bonne validité divergente. La fiabilité test-retest était bonne avec un coefficient de corrélation ( $r_s$ ) entre 2 mesures (test-retest) de 0,89 ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats montrent que la performance au test e-CT n'était pas influencée par l'expérience avec un appareil informatique : les participants n'utilisant pas un appareil journalièrement avaient des performances comparables par rapport à ceux qui en avaient une utilisation quotidienne. Cependant, le test e-CT était influencé par l'âge, comme la plupart des tests cognitifs. Le test e-CT présente des qualités psychométriques satisfaisantes : validité convergente avec des tests des fonctions exécutives ; validité divergente avec le test de la mémoire épisodique ; bonne fidélité test-retest.

En conclusion, d'utilisation simple et rapide (5 minutes), le test e-CT pourrait être utile pour l'évaluation des fonctions exécutives chez des sujets âgés et constituer un outil neuropsychologique intéressant pour repérer les troubles exécutifs.

Word count: 2831

Title: A tablet-PC-based cancellation test assessing executive functions in older adults

Ya-Huei Wu, M.Sc.<sup>1,2\*</sup>, Jean-Sébastien Vidal, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Jocelyne de Rotrou, Ph.D.<sup>1,2</sup>,  
Sietske A.M. Sikkes, Ph.D.<sup>3,4</sup>, Anne-Sophie Rigaud, M.D., Ph.D.<sup>1,2†</sup>, Matthieu Plichart, M.D.,  
Ph.D.<sup>1,2†</sup>

<sup>1</sup> Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Broca Hospital, Paris, France

<sup>2</sup> University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, EA 4468, Paris, France

<sup>3</sup> Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

<sup>4</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center, Amsterdam,  
the Netherlands

\*Corresponding Author: Ya-Huei Wu, Broca hospital, 54- 56, rue Pascal, 75013, Paris,  
France. [yahuei.wu@brc.aphp.fr](mailto:yahuei.wu@brc.aphp.fr)

† Anne-Sophie Rigaud and Matthieu Plichart contributed equally to this work.

Conflicts of Interest and Source of funding: This project was funded by Région Ile-de-France,  
under the grant “AIXPé: Aide à l’expérimentation”. The authors have no disclosures to report.

Key words: computer experience;  
computerized cognitive assessment;  
executive functions; psychometrics

## Abstract

Objective: To examine older adults' performance on a newly developed tablet-PC-based cancellation test (e-CT) and to study its psychometric properties. Methods: Ninety-four older adults with normal cognitive functioning were recruited. The effects of age, education, gender and experience with computer-based devices on the e-CT were examined. Construct validity was tested by correlating the e-CT with established measures of executive functions (EF) and episodic memory. Correlation coefficients were used to assess short-term test-retest reliability. Results: The mean age of participants was 74.6 (SD=7.3) years and 78% were women. Sixty-nine percent had higher education level (> high school) and 76% used computer-based devices daily. The correct cancellations (CC) on the e-CT ranged from 18 to 56, with a mean (SD) of 40.3 (5.7). The CC was inversely correlated with advancing age ( $r_s=-0.59$ ,  $n=94$ ,  $p<0.001$ ) and positively associated with higher education level ( $U(94)=646.5$ ,  $p=0.02$ ). No relationship was observed between the e-CT and gender or computer-based device experience. In multivariate analysis, only age remained significantly associated with CC ( $\beta=-0.46$ ,  $SE=0.07$ ,  $t=-6.47$ ,  $df=93$ ,  $p<0.001$ ). The e-CT correlated significantly with most of measures of EF. Highest correlations were found between the e-CT and the K-T test, a paper-and-pencil cancellation test ( $r_s=0.63$ ,  $n=90$ ,  $p<0.001$ ) and TMT-B ( $r_s=-0.41$ ,  $n=85$ ,  $p<0.001$ ). The e-CT did not correlate with the RL-RI 16 episodic memory test. The correlation between the first and second e-CT indicated good reliability ( $r_s=0.89$ ,  $n=13$ ,  $p<0.001$ ). Conclusion: Results suggested that e-CT has good psychometric properties and may be useful for assessing EF in older adults.

## **Introduction**

With the proliferation of computer-based devices over the past decades, the adoption of these technologies has become necessary for many aspects of contemporary life, such as getting access to services and information (1, 2). Since the 70s, computers have been used as a media for administering neuropsychological tests. Owing to some advantages of computerized cognitive assessment tools, such as better standardization of test administration, automatic record of several parameters of responses (time, latency and variability) and automatic scoring (3-5), they have been used in military and sport psychology fields since the 80s and are increasingly used in multicenter cohort studies and clinical trials (6, 7).

Recently, there has been a growing interest in using computerized cognitive assessment to detect age-related cognitive disorders (see (8-10) for a review). Computerized tests appear to be valid measures of cognitive function in older adults (11) and are feasible and acceptable even for those aged 80 and older (12). A number of computerized tests assessing different cognitive functions (e.g., memory, processing speed, executive functions) have been developed. Despite their heterogeneity in terms of hardwares (PC, laptop PC, tablet PC, Web-based), user-interfaces (mouse, keyboard, touch screen), ways of administration (self-administered, technician-administered) and duration of administration (from 10 to 90 minutes), most of these computerized tests have shown good psychometric properties for the detection of cognitive impairment in older adults (10).

In spite of the concern that the level of computer experience might influence the test performances, especially among older adults, this factor is rarely taken into account in these studies (1, 8). Although older adults have increasing computer literacy, they are slower to adopt new technologies, and many of them are still not familiar with computer-based devices

(13). Some studies on computerized cognitive assessment reported difficulties in test completion due to a lack of familiarity with computer-based interface (6, 14, 15). Nevertheless, whether computer experience biases the test performances remains a matter of debate. While some authors found an association between the lack of experience with computer-based devices and poorer computerized cognitive test performance (16, 17), others showed that computer experience did not have a stronger effect with computerized cognitive tests than with paper-and-pencil ones and suggested that cognitive functions could be accurately assessed by computerized cognitive tests (18).

This study was carried out in order to study the performance of older adults on a newly developed tablet-PC-based cancellation test (e-CT), adapted from the K-T test, a paper-and-pencil cancellation test (PnP-CT), assessing executive functions (EF) (19). The objectives were 1) to study the variables (age, education, gender and experience with computer-based devices) influencing the e-CT performance and 2) to examine its psychometric properties.

## **Methods**

### Participants

This study used a convenient sample. Participants were recruited among patients attending the memory clinic of Broca Hospital (n=81) and from a panel of volunteers (n=13) who had given their consent to take part in research projects in the hospital. A total of ninety-four healthy participants with normal cognitive functioning were recruited for this study. They did not show any cognitive and functional impairment, based on a standardized comprehensive neuropsychological assessment practiced at the memory clinic.

All of them gave their informed consent to participate in the study. The K-T paper-and-pencil based cancellation test (PnP-CT)

Two blocks (one on the right hand side and the other one on the left hand side) of stimuli composed of letters, numbers and symbols are drawn on an A5-size sheet of paper. Each block consists of 340 stimuli (20 lines of 17 stimuli) (Figure 1). Participants were asked to cross out with a pencil on the left-side block the stimuli that are not identical with those on the right-side block. In total, there are 117 stimuli to be crossed out. The participants were asked to complete the test from left to right and from top to bottom as rapidly and accurately as possible. The time allocated to complete the test was 3 minutes. The participants were asked to draw a bracket on the last stimulus processed when the administrator told them to stop. Correct cancellations (CC), omission errors (non-cancelled target stimuli; OE) and commission errors (crossed distracters; CE) were collected.

The K-T test was previously validated as a measure of EF. The CC of the K-T test showed adequate correlations with EF measure and were most highly correlated ( $r=-0.51$ ) with the number-letter switching condition of the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Trail Making Test (TMT) (19).

The tablet-PC-based cancellation test (e-CT)

The e-CT was developed and adapted from the K-T cancellation test. The choice of using a tablet PC as test interface is based on the study of Brouillette et al. who demonstrated the feasibility, reliability and validity of a smartphone-based application to assess cognitive function in older adults. They suggested that using tablet devices to deliver cognitive assessment would be more adequate for this population because of a much larger screen (20). The e-CT application was developed for Android tablets using Android Software



Development Kit in Java language and was optimized for compatibility and performance of different devices.

Two blocks (one on the right hand side and the other one on the left hand side) of stimuli composed of 30 symbols (6 lines of 5 stimuli) are displayed on a touch screen (10.1 inches) of a tablet PC. Once all stimuli on the page screen processed, one has to touch the “next” button to cancel out the stimuli on a new page. There are maximum 7 pages of stimuli. In total, there are 62 stimuli to be crossed out (Figure 2).

Participants were asked to touch on the left-side block the stimuli that are not identical with those on the right-side block. They were also asked to complete the test from left to right and from top to bottom as rapidly and accurately as possible. The time allocated to complete the test was 2 minutes. To start the test, participants touch a “Start” button and after 2 minutes, the system stops the test by displaying on a new screen page the test results: the number of correct cancellations (CC), omission errors (OE) and commission errors (CE).

The e-CT was administered by psychologists. To get participants familiarized with the functioning of the tablet PC, a practice session with 2 pages of stimuli was proposed. During the practice session, psychologists gave explanations when necessary in order to ensure that all participants understood the test instructions and the functioning of the tablet PC. During the test session, they also recorded the number of times participants forgot to touch the “next” button to process a new page of stimuli.

The two versions of CT (PnP-CT and e-CT) were administered in a different session than that of the neuropsychological assessment. The order of administration of the two versions of CT was randomized.

#### Measures of computer and tablet-PC experience

Participants rated how often they used a computer and a tablet PC/smartphone/PC with touch screen on 5-point Likert scale: 1=never, 2=once a month, 3=once a week, 4=once a day, 5=several times a day.

#### Validation measures

Processing speed was measured by the Trail Making Test part A. Working memory was measured by the Backward Digit Span (21). Executive functions were measured by the Trail Making Test part B (22), the phonemic verbal fluency (P, 2 minutes) and the categorical verbal fluency (animals, 2 minutes).

Memory was measured by the Forward Digit Span (21) and Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16) (23), the French version of Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (24). Two indices of the RL-RI 16 were included in the analysis: the sum of 3 trials of immediate free recalls (score maximum=48) and the sum of 3 trials of immediate total recalls (score maximum=48).

#### Statistical analysis

Continuous variables were presented as mean (standard-deviation) and categorical variable as percent (number of subjects). Level of education was categorized as low ( $\leq$  high school) or high ( $>$  high school). As the subjects either use a computer-based device at least once a day, or less than a week/never, they were reclassified as proficient users ( $n=71$ ) vs. non-proficient users ( $n=23$ ). The associations of CC scores of the e-CT with PnP-CT, age, gender, education level and computer experience were estimated using Spearman's  $r$  correlation test ( $r_s$ ) and the Mann-Whitney U test. OE and CE were recoded as binary variables (0 vs.  $\geq 1$  error) and their

relationship with the participants characteristics were tested using Mann-Whitney U test and Chi-square ( $\chi^2$ ) tests.

General linear and logistic models were used to assess the relative contribution of age, education, gender and experience with computer-based devices on the scores of CC (continuous), CE (yes vs. no) and OE (yes vs. no) of the e-CT, respectively.

The e-CT construct validity was assessed by means of focused principal component analysis (FPCA) (25) and Spearman's  $r$  correlation coefficients between the CC scores of the e-CT and cognitive tests. FPCA is a graphical exploratory method that represents the correlations between a response variable and explanatory covariates. The figure is centered on the variable of interest (here the e-CT CC score) and explanatory variables are projected on the same plan. The closer an explanatory variable is to the center, the stronger is the correlation with the variable of interest. Negative and positive correlations are differentiated using colors (yellow for negative and green for positive correlations). The red circle delimits statistical significance at the 5% level. Convergent validity was estimated by computing correlations coefficients between the CC scores of the e-CT and executive functions measures, as well as the PnP-CT. Divergent validity was assessed through the relationship between the CC score of the e-CT and memory measures. Evidence of convergent validity was considered to be good ( $r \geq 0.6$ ), adequate ( $0.3 \leq r < 0.6$ ) or poor ( $r < 0.3$ ) (26).

Additionally, Spearman's  $r$  correlation test was used to assess test-retest reliability among subjects completing the e-CT twice at the memory clinic, within a maximum of a 4-month time window.

Statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (Cary, NC, USA), R version 3.1.2 (27) and the R package "psy" (25).

Statistical significance was set at 2-sided  $p \leq 0.05$ .

## **Results**

### Participants' profile and performance on e-CT

Data from 94 cognitively normal participants, with a mean age of 74.6 (SD=7.3) years old were analyzed. All participants were right-handed. Participants from two sources of recruitment settings were not different in terms of demographic characteristics and cognitive scores (data not shown). Table 1 summarizes participants' demographic characteristics, experience with computer-based devices and performance on cognitive measures.

The scores of the correct cancellation ranged from 18 to 56, with a mean (SD) of 40.3 (5.7). Sixty-three participants (67%) made omission errors and 18 (19%) made commission errors. Four participants forgot to touch the "next" button to proceed to the next page.

### Effect of age, gender education and experience with computer-based devices on the e-CT performance

Advancing age was associated with lower e-CT CC score ( $r_s=-0.59$ ,  $n=94$ ,  $p<0.001$ ) and participants who made CE were older than those who did not ( $U(94)=423$ ,  $p=0.01$ ). No association was found between age and OE ( $U(94)=941$ ,  $p=0.78$ ).

Higher CC scores were observed among participants with higher education level ( $U(94)=646.5$ ,  $p=0.02$ ), while neither CE ( $\chi^2=0.10$ ,  $df=1$ ,  $p=0.75$ ) nor OE ( $\chi^2=1.34$ ,  $df=1$ ,  $p=0.25$ ) were associated with the education level.

There were no significant differences in e-CT performances (CC score, CE and OE) between men and women, and across computer-use groups (data not shown).

Adjustment for age, gender, education level and computer-based device experience revealed that only age remained significantly associated with the CC score ( $\beta=-0.46$ ,  $SE=0.07$ ,  $t=-6.47$ ,

df=93,  $p < 0.001$ ) and the presence of CE (OR for 1 year increase = 1.10, Wald chi-square=5.72, df=1, 95% CI = 1.02-1.21,  $p = 0.02$ ).

#### Construct validity

As shown in figure 3 and table 2, the magnitude of correlation coefficients was higher between the e-CT and EF measures and lower between the e-CT and memory measures. The convergent validity was good with the PnP-CT, adequate with TMT-B, TMT-A and phonemic verbal fluency, and poor with categorical verbal fluency. No significant correlation was observed between e-CT CC score, forward and backward digit span, and memory measures (RL-RI 16 three free and total recalls).

#### Test-retest reliability

Of the 94 participants, 13.8% (n=13) accepted to come back to the memory clinic and underwent a second e-CT test (average time between assessments=56 days, range=4-118 days). The coefficient of correlation ( $r_s$ ) between the first and second e-CT scores was 0.89 ( $p < 0.001$ ).

#### **Discussion**

This study aimed to study healthy older adults' performance on the e-CT, a tablet-PC-based cancellation test. The potential influencing factors, such as age, education, gender and experience with computer-based devices were examined. The construct validity and test-retest reliability of the e-CT were also investigated.

The e-CT did not show either ceiling or floor effects (the scores of CC ranged from 18 to 56; maximum score=62). Among potential influencing demographic variables, only age was

significantly associated with e-CT performances, consistent with commonly reported age-related decline in the speed and/or accuracy of PnP-CT performance (19, 28-30) and age-related changes in prefrontal cortex (31). Contrary to previous studies on PnP-CT (19, 32), we did not find any relationship between gender, education level and e-CT performances. However, this apparent discrepancy is probably explained by the fact that we took into account all these confounding factors simultaneously in a same model. Our results also showed that e-CT performances were not influenced by one's prior experience with computer-based devices. This finding is somehow not surprising, since we purposefully familiarized all participants with the test interface by proposing a practice session. Taken together, our findings suggest that e-CT is a measure sensitive to age-related cognitive change, and is not influenced by one's gender, education and prior experience with computer-based devices.

The results showed good convergent validity between the e-CT and the PnP-CT. However, the correlation was not excellent, suggesting that the two versions of the CT are not equivalent. Performing the e-CT might require other mechanisms (e.g. control of fine motor movements) than performing the PnP-CT. The e-CT showed good to adequate convergent validity for the theoretical construct of executive functioning and processing speed. The strongest correlation between the e-CT and the TMT-B suggests that the e-CT taps most into cognitive alternation/flexibility, inhibition/interference control, and set-shifting (19, 33). Also, the correlation between the e-CT and the TMT-A suggests that processing speed is involved in performing this task. Significant correlations between performance on the e-CT and the verbal fluency suggest that the e-CT might also tap into executive control processes, such as self-monitoring and inhibition of responses when appropriate (34). On the other hand, this tablet-based test does not seem to measure short-term auditory memory, working memory and

episodic memory as there were very low correlations between the e-CT and Digit Span tasks and the RL-RI 16 test. Taken together, these results provide evidence for the convergent and divergent validity of the executive functioning construct underlying the e-CT.

Our results also indicated a good test-retest reliability of the e-CT, supporting the potential utility of this test for repeated assessment to track cognitive change over time.

There are some limitations in the present study. Our findings might not be generalized, owing to the relatively small and non representative sample that included more women than men and more participants with higher education level. Also, despite we found a good test-retest reliability, it was assessed only on a small subsample. These results should be confirmed by future studies with larger sample size and more balanced sample. In addition, experience with computer-based devices was measured only by a self-report Likert scale questionnaire on frequency of use, which could not capture detailed information about the types of activities performed (communication, entertainment, banking, shopping, health information...) on these devices. As a consequence, in the present work, the computer experience might not fully reflect one's skills on computer-based devices.

In conclusion, this study demonstrated good psychometric properties of a tablet PC-based cancellation test as a measure of EF in older adults. Like most of the EF measures, the e-CT is sensible to aging. It is worth noting that the e-CT performance is not influenced by older adults' prior experience with computer-based devices. This brief tablet-PC-based task could be used in many settings (from pediatrics to geriatrics) to study the EF across lifespan, as its instructions are easy to understand and its visual displays are engaging. Its culture-free feature (using abstract symbols as stimuli) makes it possible to be used in different cultural settings. The e-CT might contribute to detect older adults with early dementia or Mild Cognitive Impairment, since EF impairments are commonly observed in these patients (35-37). Future

studies should address the test-retest reliability and the practice effects with a larger sample size and the sensitivity and the specificity of the e-CT in detecting EF impairment in clinical settings.

### **Acknowledgement**

The e-CT test on a tablet-PC and touch pad was developed by DYNSEO, a firm specialized in the development of cognitive tests on touch pad. We thank Laura Malinbaum and Anne-Laure Doucet for their help in conducting the experiment.

### **References**

1. Kaye J, Mattek N, Dodge HH, et al: Unobtrusive measurement of daily computer use to detect mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2014; 10:10-17
2. Muñoz-Neira C, López OL, Riveros R, et al: The Technology – Activities of Daily Living Questionnaire: A Version with a Technology-Related Subscale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33:361-371
3. Bauer RM, Iverson GL, Cernich AN, et al: Computerized Neuropsychological Assessment Devices: Joint Position Paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology. *Clin Neuropsychol* 2012; 26:177-196
4. Fillit HM, Simon ES, Doniger GM, et al: Practicality of a computerized system for cognitive assessment in the elderly. *Alzheimers Dement* 2008; 4:14-21
5. Koski L, Brouillette MJ, Lalonde R, et al: Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment. *HIV Med* 2011; 12:472-480



6. Espeland MA, Katula JA, Rushing J, et al: Performance of a computer-based assessment of cognitive function measures in two cohorts of seniors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28:1239-1250
7. Parsey CM, Schmitter-Edgecombe M: Applications of Technology in Neuropsychological Assessment. *Clin Neuropsychol* 2013; 27:1328-1361
8. Tierney MC, Lerner MA: Computerized Cognitive Assessment in Primary Care to Identify Patients with Suspected Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2010; 20:823-832
9. Wild K, Howieson D, Webbe F, et al: Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimers Dement* 2008; 4:428-437
10. Zygouris S, Tsolaki M: Computerized Cognitive Testing for Older Adults: A Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2015; 30:13-28
11. Trustram Eve C, de Jager CA: Piloting and validation of a novel self-administered online cognitive screening tool in normal older persons: the Cognitive Function Test. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29:198-206
12. Collerton J, Collerton D, Arai Y, et al: A Comparison of Computerized and Pencil-and-Paper Tasks in Assessing Cognitive Function in Community-Dwelling Older People in the Newcastle 85+ Pilot Study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1630-1635
13. Czaja SJ, Charness N, Fisk AD, et al: Factors predicting the use of technology: findings from the Center for Research and Education on Aging and Technology Enhancement (CREATE). *Psychol Aging* 2006; 21:333-352
14. de Jager CA, Schrijnemaekers A-CMC, Honey TEM, et al: Detection of MCI in the clinic: evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE. *Age Ageing* 2009; 38:455-460

15. Tierney MC, Naglie G, Upshur R, et al: Feasibility and Validity of the Self-administered Computerized Assessment of Mild Cognitive Impairment With Older Primary Care Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28:311-319
16. Tun PA, Lachman ME: The association between computer use and cognition across adulthood: Use it so you won't lose it? *Psychol Aging* 2010; 25:560-568
17. Iverson GL, Brooks BL, Ashton VL, et al: Does familiarity with computers affect computerized neuropsychological test performance? *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31:594-604
18. Fazeli PL, Ross LA, Vance DE, et al: The Relationship Between Computer Experience and Computerized Cognitive Test Performance Among Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013; 68:337-346
19. Wu Y-H, de Rotrou J, Vidal J-S, et al: The K-T cancellation test in the older adults: Normative data and construct validity. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2013; 20:429-442
20. Brouillette RM, Foil H, Fontenot S, et al: Feasibility, Reliability, and Validity of a Smartphone Based Application for the Assessment of Cognitive Function in the Elderly. *PLoS ONE* 2013; 8:e65925
21. Wechsler D: *Wechsler Adult Intelligence Scale –Fourth Edition (WAIS-IV)*, San Antonio, TX: Pearson, 2008
22. Reitan RM, Wolfson D: *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: theory and clinical interpretation*, Tucson, AZ, Neuropsychology Press, 1993
23. Van der Linden M, Coyette, F., Poitrenaud, J., et les membres du GREMEM: L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16), in *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Edited

- by Van der Linden M, Adam, S., Agniel, A. et les membres du GREMEM Marseille, Solal, 2004, pp 25-47
24. Grober E, Buschke H: Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987; 3:13-36
  25. Falissard B: Package "Psy": Various procedures used in psychometry. R package version 1.1, <http://CRAN.R-project.org/package=psy>, 2012
  26. Zelazo PD, Anderson JE, Richler J, et al: NIH Toolbox Cognition Battery (CB): Validation of Executive Function Measures in Adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20:620-629
  27. Team RC: R: A language and environment for statistical computing, Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, 2014
  28. Byrd DA, Touradji P, Tang M-X, et al: Cancellation test performance in African American, Hispanic, and White elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10:401-411
  29. Geldmacher DS, Fritsch T, Riedel TM: Effects of Stimulus Properties and Age on Random-Array Letter Cancellation Tasks. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2000; 7:194-204
  30. Lowery N, Ragland D, Gur RC, et al: Normative Data for the Symbol Cancellation Test in Young Healthy Adults. *Appl Neuropsychol* 2004; 11:216-219
  31. Raz N: Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings, in *The handbook of aging and cognition* (2nd ed.). Edited by Craik FIM, Salthouse TA. Mahwah, NJ, US, Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2000, pp 1-90
  32. Brucki SMD, Nitrini R: Cancellation task in very low educated people. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23:139-147

33. Sanchez-Cubillo I, Perianez J, Adrover-Roig D, et al: Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15:438-450
34. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH: Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004; 42:1212-1222
35. Johns EK, Phillips NA, Belleville S, et al: The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18:541-555
36. Espinosa Ana, Alegret Montserrat, Boada Mercè, et al: Ecological assessment of executive functions in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15:751-757
37. Amieva H, Rouch-Leroyer I, Letenneur L, et al: Cognitive slowing and learning of target detection skills in pre-demented subjects. *Brain Cogn* 2004; 54:212-214

Table 1: Demographic characteristics, experience on computer-based devices and cognitive measure performance of the sample

	N	Mean (SD) / Number (percentage)
<b>Demographics</b>	94	
Age		74.6 (7.3)
Gender (male)		21 (22%)
Education (>12 years)		65 (69%)
<b>Experience with computer-based devices</b>	94	
Proficient users		71 (76%)
Non-proficient users		23 (24%)
<b>e-CT</b>	94	
Correct responses		40.3 (5.7)
Omission errors ( $\geq 1$ error)		63 (67.0%)
Commission errors ( $\geq 1$ error)		18 (19.2%)
<b>Cognitive measure performance</b>		
MMSE	90	29.0 (1.0)
TMTA	84	36.2 (10.7)
TMTB	85	81.5 (23.4)
Forward digit span	85	5.79 (1.10)
Backward digit span	85	4.58 (0.97)
Phonemic verbal fluency	78	26.3 (5.6)
Categorical verbal fluency	78	34.3 (7.9)
RL-RI 16 three immediate free recalls	89	31.4 (6.0)
RL-RI 16 three immediate total recalls	89	47.1 (1.1)
<b>K-T test (PnP-CT)</b>	90	
Correct responses		49.8 (10.0)
Omission errors ( $\geq 1$ error)		84 (93 %)
Commission errors ( $\geq 1$ error)		42 (47 %)

Table 2: Correlations between the scores of correct cancellations (CC) of the e-CT and the neuropsychological measures

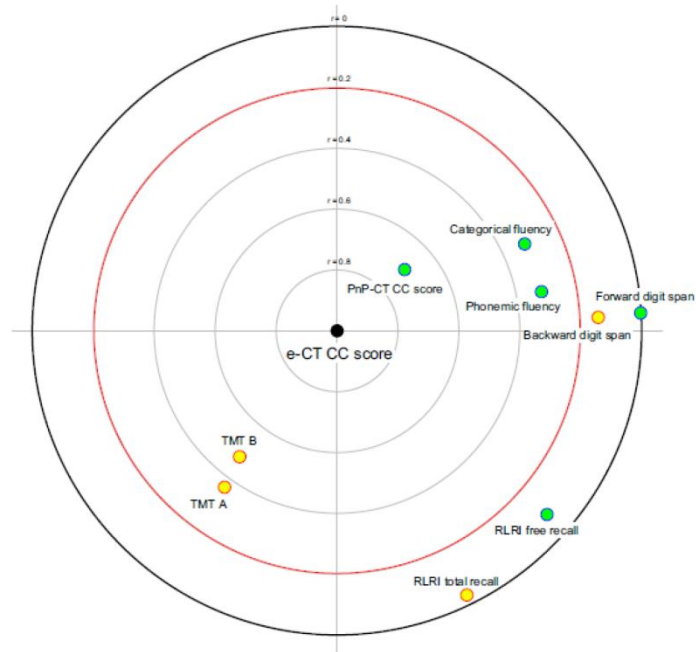
	CC of the e-CT		
	N	$r_s$	p-value
<b>Neuropsychological tests</b>			
K-T cancellation test (PnP-CT)	90	0.63	<0.001
TMT-A	84	-0.32	0.003
TMT-B	85	-0.41	<0.001
Phonemic verbal fluency	78	0.30	0.008
Categorical verbal fluency	78	0.26	0.02
Forward digit span	85	-0.01	0.91
Backward digit span	85	-0.10	0.35
RL-RI 16 three immediate free recalls	89	0.09	0.39
RL-RI 16 three immediate total recalls	89	-0.07	0.52

Notes:  $r_s$ : Spearman's rank order correlation

Figure 1: An excerpt of the K-T test

Figure 2: The screenshot of the e-CT

Figure 3: Focused Principal Component Analysis illustrating correlations between CC of the e-CT and neuropsychological measures



Variables inside the red circle are significantly correlated to the e-CT ( $p < 0.05$ ). Green color represents positive correlation while yellow color represents negative correlation.

## 2.4 ARTICLE 2: CLINICAL UTILITY OF THE K-T CANCELLATION TEST IN A MEMORY CLINIC POPULATION

Wu, Ya-Huei, de Rotrou, Jocelyne, Sikkes, Sietske A. M., Rigaud, Anne-Sophie, & Plichart, Matthieu. (2016). Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38 (10), 1094-1102. doi: 10.1080/13803395.2016.1196164

### Résumé

Le test K-T (Halter, 1958) est un test de barrage. Ce test fait partie d'une batterie de tests neuropsychologiques dont ont bénéficié les 5046 participants, âgés de 45-74 ans dans l'étude SU.VI.MAX 2. Parmi ces participants, 2471 correspondant aux critères du fonctionnement cognitif normal ont été sélectionnés pour l'étude sur les données normatives et la validité de construit du test K-T (Wu, et al., 2013) (annexe 1). Le test K-T était corrélé avec les tests des fonctions exécutives, notamment avec l'alternance chiffre-lettre au Trail Making Test du Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) ( $r_s=0,51$ ), alors que la corrélation avec le test de la mémoire épisodique RI-48 était faible ( $r_s=0,19$ ). Les données normatives ont été établies pour cette cohorte, âgée en moyenne de 62,9 ans, issue d'une population générale. Ces données normatives sont néanmoins peu utiles pour la population en consultation mémoire car dans la majorité des cas, les patients sont plus âgés (>65 ans).

Ce papier présente l'utilité clinique du test K-T pour différencier des sujets âgés sains, des patients MCI et des patients MA dans une consultation mémoire.

L'étude a porté sur 359 sujets âgés (sujets sains=120; MCI=146; MA=93), recrutés à l'hôpital de jour de Broca. Les participants ont réalisé une batterie de tests neuropsychologiques et le test K-T. L'analyse de covariance était utilisée pour comparer les 3 groupes sur les bonnes réponses au test K-T. Les variables ont été dichotomisées pour les erreurs d'omission (0-3 vs. > 3) et les erreurs de commission (0 vs.  $\geq 1$ ). Les tests de Chi-2 ont été utilisés pour comparer les groupes.

La régression linéaire a été utilisée pour identifier les prédicteurs démographiques pour les bonnes réponses au test K-T chez les sujets sains, afin de déterminer la formule d'équation pour calculer les scores Z pour tous les participants.



Les valeurs suivantes ont été évaluées pour comparer les performances diagnostiques du test K-T et le MMSE : AUC, sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive négative (VPN) et valeur prédictive positive (VPP).

Les résultats montrent que les 3 groupes de sujets étaient différents sur les variables démographiques : âge,  $F(2, 356)=4,32$ ,  $p=0,014$  ; sexe,  $X^2=10,6$ ,  $p=0,005$  et éducation,  $X^2=11,3$ ,  $p=0,004$ . Ainsi, ces variables ont été traitées comme covariables pour comparer les 3 groupes pour les analyses de covariance (ANCOVA).

Les sujets âgés sains avaient plus de bonnes réponses au test K-T ( $M=48,7$ ;  $ET=9,74$ ) que les patients MCI ( $M=34,1$ ;  $ET=10,8$ ) et les patients MA ( $M=25,6$ ;  $ET=10,9$ ). La différence entre les 3 groupes était significative,  $F(2,353) = 116,6$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2_p = 0,40$ . Concernant les erreurs, le pourcentage des sujets présentant au moins une erreur de commission était plus élevé dans le groupe MCI ( $X^2=6,54$ ,  $p=0,01$ ) et le groupe MA ( $X^2=3,86$ ,  $p=0,05$ ) que dans le groupe des sujets sains. Enfin, les groupes étaient comparables concernant des erreurs d'omission.

Les scores bruts pour les bonnes réponses du test K-T ont été transformés en Z scores, en se basant sur le groupe des sujets en bonne santé ( $Z=0$ ,  $ET=1$ ). Le Z score était de  $-1,52$  pour le groupe MCI et de  $-2,53$  pour le groupe MA, suggérant une altération des performances au test K-T chez les patients.

Par rapport au MMSE (AUC=0,74; 95% CI=0,68-0,80; Se=0,68; Sp=0,73; PPV=0,79; NPV=0,64), le test K-T présentait une meilleure performance diagnostique pour différencier les sujets sains des sujets MCI (AUC=0,83; 95% CI=0,79-0,88; Se=0,79; Sp=0,74; PPV=0,79; NPV=0,74).

Le test K-T permet de différencier les sujets âgés en bonne santé des patients présentant des troubles cognitifs. Ces résultats corroborent d'autres études sur l'utilité de différentes versions de test de barrage pour la détection des troubles cognitifs liés à une démence (Amieva, Rouch-Leroyer, Letenneur, Dartigues, & Fabrigoule, 2004; Sala, Laiacona, Spinnler, & Ubezio, 1992). Ces résultats sont aussi en concordance avec les études montrant l'altération de multiples composantes des fonctions exécutives chez les patients MCI (Brandt, et al., 2009; Johns, et al., 2012). Chez ces patients, il a été suggéré que l'altération des performances aux tâches exécutives pourrait être due à des lésions temporales perturbant les connexions anatomiques et fonctionnelles avec des régions préfrontales (Zheng, et al., 2014).

Pour conclure, le test K-T paraît un outil intéressant pour l'évaluation des fonctions exécutives et pour l'identification des troubles cognitifs chez les personnes âgées. Le test K-T présente quelques avantages par rapport au test TMT-B, un test exécutif couramment utilisé dans la pratique du bilan neuropsychologique et un test sensible permettant de prédire la conversion vers une MA chez les patients MCI (Ewers, et al., 2012). Par exemple, le test K-T peut être utilisé chez les patients peu scolarisés et chez les patients d'origine étrangère, maîtrisant mal les alphabets. De plus, chez des patients souffrant d'une démence, le test K-T ne présente pas d'effet plancher, contrairement au TMT-B (beaucoup de patients déments n'arrivent pas à terminer le TMT-B) (Kim, Baek, & Kim, 2014; Oosterman, Molenveld, Olde Rikkert, & Kessels, 2010).

**Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic  
population**

Ya-Huei Wu,<sup>1,2\*</sup> Jocelyne de Rotrou,<sup>1,2</sup> Sietske A.M. Sikkes,<sup>3,4</sup> Anne-  
Sophie Rigaud,<sup>1,2†</sup> Matthieu Plichart,<sup>1,2†</sup>

<sup>1</sup> *Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Broca Hospital, Paris, France*

<sup>2</sup> *University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, EA 4468, Paris, France*

<sup>3</sup> *Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands*

<sup>4</sup> *Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center,  
Amsterdam, the Netherlands*

\*Corresponding Author: Ya-Huei Wu, Broca hospital, 54- 56, rue Pascal, 75013, Paris,  
France. [yahuei.wu@brc.aphp.fr](mailto:yahuei.wu@brc.aphp.fr)

† Anne-Sophie Rigaud and Matthieu Plichart contributed equally to this work.

## **Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic**

### **population**

#### Background/Aim:

The K-T cancellation test (K-T) has been validated as a measure of executive functions (EF) but its clinical utility has not yet been examined. This study aimed to validate K-T in a memory clinic setting by examining its capacity to discriminate older adults with normal cognition (NC) from those with mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD).

#### Method:

K-T was administered to 120 NC subjects, 146 patients with MCI and 93 patients with AD. A one-way analysis of covariance was used to compare the correct cancellations of K-T between the groups. Linear regressions were run to identify significant demographic predictors of K-T for NC subjects and to determine the equation to calculate Z scores for all subjects. The Area under the curve (AUC), sensitivity (Se), Specificity (Sp), positive (PPV) and negative (NPV) predictive values were assessed to compare the diagnostic performance between K-T and MMSE for discrimination between NC subjects and patients with cognitive impairment.

#### Results:

After adjusting for age, education and gender, the groups were significantly different from each other regarding the number of correct cancellations of K-T,  $F(2, 353) = 116.6, p < .001$ , partial  $\eta^2 = .40$ . Compared to the NC group ( $Z=0$ , standard deviation=1), the mean Z score was -1.52 for the MCI group and -2.53 for the AD group, suggesting impaired performance for the patient groups. K-T showed a good diagnostic performance for discrimination between the NC subjects and the patients with MCI (AUC=.83; 95% CI=.79-.88; Se=.79; Sp=.74; PPV=.79; NPV=.74), compared to those with MMSE (AUC=.74, 95% CI=.68-.80; Se=.68; Sp=.73; PPV=.79; NPV=.64).

#### Conclusion:

The K-T cancellation test showed a good diagnostic performance in discriminating cognitively normal older adults from cognitively impaired patients. Our findings support the clinical utility of K-T in geriatric neuropsychological assessment for detection of early cognitive impairment.

Keywords: Alzheimer's disease; executive function; mild cognitive impairment; neuropsychological test; psychometrics

### **Introduction**

Executive function (EF) refers to a set of abilities central to human adaptive behaviours and allows one to engage in goal-directed behaviours (see (Ardila, 2008; Jurado & Rosselli, 2007) for a review). There is a lack of consensus concerning the definition and the components of EF. However, it is often acknowledged that EF includes several abilities, such as planning, problem solving, abstracting, strategy development and implementation, working memory, inhibitory control and mental flexibility. It is believed that these abilities are essential to function successfully in everyday living (Carlson et al., 1999; Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2004).

Although episodic memory impairment is considered to be the core characteristic in patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI), it is also well documented that EF deficits are commonly observed in an initial stage of AD and in MCI patients (Baudic et al., 2006; da Costa Armentano, Porto, Nitri, & Dozzi Brucki, 2013; Espinosa Ana et al., 2009; Johns et al., 2012; Zhang, Han, Verhaeghen, & Nilsson, 2007; Zheng et al., 2012). Due to the important role of executive functions in the successful management of instrumental activities of daily living (Espinosa Ana, et al., 2009; Grigsby, Kaye, Baxter, Shetterly, & Hamman, 1998; Marshall et al., 2011; Martyr & Clare, 2012), researchers suggested that the early identification of executive impairments may help to predict the long term functional outcome and conversion to dementia in MCI patients (Rozzini et al., 2007; Sikkes & de Rotrou, 2014). In a community-based longitudinal study of older women, EF decline was observed to precede memory decline by approximately 3 years. The authors suggested that executive dysfunction may appear prior to memory changes in some neurodegenerative processes and recommended screening and early detection of EF impairments (Carlson, Xue, Zhou, & Fried, 2009). There is increasing evidence

showing that the combination of episodic memory and EF impairments is the strongest neuropsychological predictor of the conversion to AD in MCI patients (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Rozzini, et al., 2007; Summers & Saunders, 2012; Tabert, Manly, Liu, & et al., 2006).

In spite of the high frequency of executive dysfunction in AD and MCI, EF deficits may be underestimated because they are rarely assessed thoroughly (Johns, et al., 2012; Possin, LaMarre, Wood, Mungas, & Kramer, 2014). Among geriatric clinical populations, due to fatigue in older patients, a lengthy battery of tests is not always appropriate and shorter tests, such as TMT B may be more adequate (Possin, et al., 2014). In MCI patients, TMT B was shown to have significant predictive value for the conversion to AD (Ewers et al., 2012). However, many cognitively impaired patients fail to complete TMT B. This floor effect masks the performance variability among this population (Correia et al., 2015).

In a previous study, we investigated the construct validity of the K-T cancellation test (K-T) as an EF measure (Wu et al., 2013). This test was shown to have adequate convergent validity for the theoretical construct of EF when compared with several independent tests of EF. More specifically, K-T was most strongly related to the Number-Letter Switching condition of the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) TMT. Based on these findings, K-T may contribute to detect subjects with early dementia or MCI.

This study presents the clinical validation of K-T by examining its capacity to differentiate between diagnostic groups.

## **Method**

### ***Participants***

The participants were recruited from the Memory Clinic of Broca hospital and received a comprehensive geriatric assessment including a complete physical examination, biological analyses (measurement of thyroid function, vitamin B12 and folate levels, natremia, calcemia, etc.) and an assessment of cognitive function and of functional status in daily life. For most of them, MRI measures of hippocampal atrophy were obtained.

AD patients were diagnosed according to the NINCD-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984) .

The participants were diagnosed with MCI according to Petersen criteria (Petersen, 2004). They were non-demented, had preserved functional abilities and performed at or below 1.5 standard deviations below the mean for age and education, according to published norms, on more than one of the neuropsychological tests (see the section “neuropsychological assessment”).

The participants were considered to be cognitively normal if they did not present 1) any cognitive impairment as measured by the neuropsychological battery from the diagnostic unit; 2) a history of neurological and psychiatric disorders and 3) any functional impairment.

The exclusion criteria for all the participants were as follows: 1) the presence of motor or visual abnormalities affecting the performance on neuropsychological tests; 2) the presence of psychiatric or neurological disorders which could cause cognitive impairment; 3) a history of alcohol or other substance abuse.

The study was approved by Paris Descartes University Institutional Review Board (CERES). Informed consents were obtained from all the participants.



### ***Measures and procedure***

#### *Neuropsychological assessment*

Global cognitive function was evaluated by the Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) as part of the geriatric assessment. Executive functions were assessed using: the Digit Span (Wechsler, 1997), the Trail Making Test part A and B (Reitan, 1992), the letter word list generation (P, 2 minutes) and the semantic category fluency (animals, 2 minutes). Episodic memory was assessed by Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16) (Van der Linden et al., 2004), the French version of Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Grober & Buschke, 1987) and subtests of Cognitive Efficiency Profile (De Rotrou et al., 1991): logical memory with two free recalls of a narrative story and the visuo-spatial memory test with the reproduction of a complex figure.

For the TMT-B, if a subject failed to complete the test, a completion time of 500 seconds was assigned (Heaton, Miller, Taylor, & Grant, 2004).

#### *K-T cancellation test (Halter, 1958)*

Two blocks (one on the right hand side and the other one on the left hand side) of stimuli composed of letters, numbers and symbols are printed on an A5-size sheet of paper. Each block consists of 340 stimuli (20 lines of 17 stimuli) (Figure 1). In total, there are 117 stimuli to be crossed out. The participants were asked to cross out with a pencil the stimuli on the left hand-side block, that are not identical with those on the right-hand block. The participants were asked to complete the test from left to right and from top to bottom as rapidly and accurately as possible. The time allocated to complete the test was 3 minutes. The participants were asked to draw a bracket on the last

stimulus processed when the administrator told them to stop. Scoring consists of the number of correct cancellations, omission errors and commission errors.

K-T was administered in a different session than that of the neuropsychological assessment on the same day.

### ***Statistical analyses***

To examine demographic variables, chi-square tests were used to compare gender and educational level (>12 years vs. ≤12 years) frequency between the groups. A one-way analysis of variance (ANOVA) was performed to determine if there were significant group differences in age. Post-hoc analyses (Bonferroni correction) were performed in case of a significant group effect to determine the differences between the groups. If significant group differences in age, education and gender were found, the variables were included as covariates to compare the group differences in correct cancellations of K-T and other neuropsychological tests, using one-way analyses of covariance (ANCOVAs). Bonferroni post hoc tests were conducted for pair wise multiple comparisons.

Omission errors (0-3 errors vs. > 3 errors) and commission errors (0 error vs. ≥1 error) of K-T were categorized into groups. Chi-square tests were used to identify the error rate differences across the diagnostic groups.

For correct cancellations of K-T, regression-based norms adjusted for demographic variables were calculated from the data of the group of subjects with normal cognition (NC) (Heaton, Grant, & Matthews, 1991). The continuous predictor was age and the categorical predictors were sex and educational level. From the multiple linear regression equation, only demographic variables significant at  $p < .05$  were retained. The intercept and unstandardized regression coefficients, estimated from the NC subjects, were used to calculate the predicted scores for correct cancellations for

all the subjects. Then, Z score was calculated as follows: (raw score-predicted score)/square root of the mean square residual.

To investigate the diagnostic performance for early cognitive impairment detection, we compared the K-T (raw score of correct cancellations) and the MMSE for discriminating 1) NC from cognitive impaired groups (MCI+AD); 2) NC from MCI for the following values: area under the curve (AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp) and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values. AUC was calculated with a 95% confidence interval (CI). An AUC value greater than .9 indicates high accuracy, > .8 indicates good accuracy, > .7 indicates fair accuracy and > .6 indicates poor accuracy (Gifford & Cummings, 1999).

## Results

### Demographic and neuropsychological characteristics and performances on

#### K-T of the sample

A total of 359 participants were included in the final analyzes. They were between 50 and 92 years old ( $M = 75.9$ ,  $SD = 6.74$ ). There were 122 men (34%) and 237 women (66%). Two hundred and eight (57.9%) had attained a higher education level (>12 years) and 151 (42.1%) had attained a lower education level ( $\leq 12$  years).

The sample was composed of 120 NC subjects, 93 patients suffering from AD and 146 patients with MCI.

As shown in Table 1, significant group differences were found for age,  $F(2, 356) = 4.32$ ,  $p = .014$ ; gender,  $\chi^2(2) = 10.6$ ,  $p = .005$  and education,  $\chi^2(2) = 11.3$ ,  $p = .004$ . Consequently, age, gender and education were included as covariates in the analyses of variances to determine group difference on neuropsychological test

performances. After an adjustment for covariates, groups differed from each other on K-T and traditional neuropsychological measures, except for the Digit Span.

Figure 2 presents box plots of the correct cancellations of K-T showing the median score and upper and lower quartiles for each diagnostic group. NC subjects had more correct cancellations ( $M = 48.7$ ,  $SD = 9.74$ ) than MCI patients ( $M = 34.1$ ,  $SD = 10.8$ ) who outperformed the AD patients ( $M = 25.6$ ,  $SD = 10.9$ ). The differences among the groups were significant,  $F(2, 353) = 116.6$ ,  $p < .001$ , partial  $\eta^2 = .40$ . In comparison with the NC group, a higher proportion of patients in the MCI group ( $\chi^2(1) = 6.54$ ,  $p = .01$ ) and the AD group ( $\chi^2(1) = 3.86$ ,  $p = .05$ ) made at least one commission error. There were no significant differences on this variable between the AD and MCI subjects. There were no significant differences among the groups regarding the proportion of subjects making  $> 3$  omission errors (Table 1).

***Clinical application of regression-based norms for the correct cancellations of K-T***

For the NC group ( $N=120$ ), a regression analysis was first run with demographic variables as predictors of correct cancellations of K-T. The analyses indicated that only age ( $\beta = -.487$ ,  $p < .001$ ) was a significant predictor, but not gender ( $\beta = -.006$ ,  $p = .942$ ) or educational level ( $\beta = -.026$ ,  $p = .761$ ). The model accounted for 21.3% of variance of correct cancellations and was significant ( $F(3, 116) = 11.7$ ,  $p < .001$ ).

The analysis was re-run with age as predictor in order to obtain an equation to calculate Z scores for all subjects. In this model, the unstandardized coefficients were 99.491 for intercept and  $-.682$  for age. The square root of mean square residual is 8.571. Therefore, predicted scores were calculated as follows:  $99.491 - (.682 \times \text{age})$ . Z scores =  $(\text{raw score} - \text{predicted score}) / 8.571$ .

Using the NC group as reference ( $Z=0$ , with standard deviation of 1), the mean Z score was -1.52 for the MCI group and -2.53 for the AD group, suggesting impaired performance for patients groups.

#### ***Comparison of diagnostic performance between K-T and MMSE***

Figure 3 presents the AUC for the correct cancellations of K-T (AUC= .87; 95% CI= .84 - .91) and MMSE (AUC= .83; 95% CI= .79- .87) to discriminate between NC subjects and cognitively impaired subjects (MCI and AD). We also compared the ability of K-T and MMSE to discriminate between NC group and MCI patients (Figure 4). Again, K-T had a higher diagnostic accuracy (AUC= .83; 95% CI= .79- .88) than MMSE (AUC= .74; 95% CI= .68- .80).

For both tests, the optimal cut-off scores and associated values of Se, Sp, PPV and NPV are shown in Table 2.

#### **Discussion**

The purpose of the current study was to present the clinical validation of K-T, a recently validated measure of EF. Results showed that the performance on K-T became progressively more impaired as a function of increasing cognitive impairment. K-T showed good diagnostic performance for discrimination between normal subjects and patients with early cognitive impairment. Our findings are consistent with previous studies reporting that impairment across multiple sub-domains of EF is common in MCI patients (Brandt et al., 2009; Johns, et al., 2012; Zheng, et al., 2012). Zheng et al. (Zheng et al., 2014) suggested that the pathologic changes in the temporal lobes may impair the anatomic and functional connections between the prefrontal cortex (PFC) and temporal cortex, leading to the inefficacy of the PFC in EF tasks. Our findings also support the utility of various versions of cancellation tests in discriminating healthy

older adults from those who suffer from dementia. For example, Amieva et al. (Amieva, Rouch-Leroyer, Letenneur, Dartigues, & Fabrigoule, 2004) found that in comparison to elder controls, subjects at the pre-dementia phase of AD had longer completion time on the Zazzo's cancellation test. Della Sala et al. (Sala, Laiacona, Spinnler, & Ubezio, 1992) also found that a timed digit cancellation test allowed differentiating healthy controls from patients with AD. The advantage of K-T lies in its multi-tasking features as this test requires one to process simultaneously two blocks of lines and columns of stimuli. Compared to other forms of cancellation tests, K-T may tap mostly into EF. Thus, K-T may be more sensitive to detect early EF impairment.

For clinical applications of K-T, Z scores for correct cancellations were calculated, based on the regression equation. Compared to the NC group, the MCI and AD groups showed impaired performance, with Z scores below 1.5 standard deviation (SD) and 2.5 SD, respectively. Furthermore, compared to MMSE, K-T showed higher diagnostic accuracy to discriminate NC subjects from patients with early cognitive impairment. With the cut-off score of 41.5, the number of correct cancellations of K-T allows differentiating NC subjects from patients with cognitive impairment (AD and MCI patients). The cut-off score of 42.5 allows discriminating NC subjects from MCI patients.

It should be kept in mind that EF is multifaceted in nature as it encompasses several components allowing one to have goal-oriented behaviours. Although K-T might not be sufficient to capture fully one's EF, it allows a quick assessment of core EF, such as alternation/flexibility, inhibition/interference control and attentional set shifting (Wu, et al., 2013). As an EF measure, it presents some interests for clinical settings, especially at memory clinics because it is easy to administer and its administration time is limited to three minutes. The advantage of K-T over the TMT-B,

a frequently used EF measure, might be its low drop-out rate. Some populations, such as low educated older adults, non-native English/French speakers and patients with moderate to severe cognitive impairment need a long time to complete or even fail to complete TMT-B (Kim, Baek, & Kim, 2014; Oosterman, Molenveld, Olde Rikkert, & Kessels, 2010). Although these patients are expected to have poorer performance, they could successfully perform K-T. However, we should highlight that this test has also some limitations. For example, it is not suitable for patients with visual deficiency and interpreting results from left-handed patients must be done cautiously.

The major limitation of the study lies in the fact that there were few cognitively normal elderly males with a lower education level. This group, which was not representative of general population, was used to calculate normative data for K-T. Therefore, our findings cannot be generalized. Further studies could address this issue by comparing clinical populations with more representative healthy older adults to replicate our findings. In spite of this limitation, this study supports the utility of K-T for the detection of early cognitive impairment in a memory clinic setting.

## References

- Albert, M., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(05), 631-639. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617701755105>
- 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2004.02.003>
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68(1), 92-99. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2008.03.003>
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.002>
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607-618. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/a0015851>
- Carlson, M. C., Fried, L. P., Xue, Q.-L., Bandeen-Roche, K., Zeger, S. L., & Brandt, J. (1999). Association Between Executive Attention and Physical Functional Performance in Community-Dwelling Older Women. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 54B(5), S262-S270. doi: 10.1093/geronb/54B.5.S262
- Carlson, M. C., Xue, Q. L., Zhou, J., & Fried, L. P. (2009). Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the Women's Health and Aging Study II. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(1), 110-117. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gln008>
- Correia, S., Ahern, D. C., Rabinowitz, A. R., Farrer, T. J., Smith Watts, A. K., Salloway, S., . . . Deoni, S. C. L. (2015). Lowering the Floor on Trail Making Test Part B: Psychometric Evidence for a New Scoring Metric. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(7), 643-656. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/acv040>
- da Costa Armentano, C. G., Porto, C. S., Nitrini, R., & Dozzi Brucki, S. M. (2013). Ecological Evaluation of Executive Functions in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(2), 95-101. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/WAD.0b013e31826540b4>
- De Rotrou, J., Forette, F., Hervy, M. P., Tortrat, D., Fermanian, J., Boudou, M.-R., & Boller, F. (1991). The cognitive efficiency profile: Description and validation in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(7), 501-509. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.930060706>



- Espinosa Ana, Alegret Montserrat, Boada Mercè, Vinyes Georgina, Valero Sergi, Martínez-Lage Pablo, . . . Lluís, T. (2009). Ecological assessment of executive functions in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(05), 751-757. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S135561770999035X>
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack Jr, C. R., . . . Hampel, H. (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1203-1214.e1202. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>
- 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. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gifford, D. R., & Cummings, J. L. (1999). Evaluating dementia screening tests: Methodologic standards to rate their performance. *Neurology*, 52(2), 224-227. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.52.2.224>
- Grigsby, J., Kaye, K., Baxter, J., Shetterly, S. M., & Hamman, R. F. (1998). Executive Cognitive Abilities and Functional Status Among Community-Dwelling Older Persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(5), 590-596. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb01075.x>
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Halter, C. (1958). *Test d'attention: K-T: manuel*. Bruxelles: EDITEST.
- Heaton, R. K., Grant, I., & Matthews, C. G. (1991). *Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic corrections, research findings, and clinical applications*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Miller, S. W., Taylor, M. J., & Grant, I. (2004). *Revised comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults. Professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., . . . Chertkow, H. (2012). The Profile of Executive Functioning in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Disproportionate Deficits in Inhibitory Control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(3), 541-555. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617712000069>

- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213-233. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Kim, H. J., Baek, M. J., & Kim, S. (2014). Alternative Type of the Trail Making Test in Nonnative English-Speakers: The Trail Making Test-Black & White. *PLoS One*, 9(2), e89078. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089078>
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 300-308. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2010.04.005>
- Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive Function and Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease: A Correlational Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(2-3), 189-203. doi: 110.1159/000338233.
- 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- Oosterman, J. M., Molenveld, M., Olde Rikkert, M. G. M., & Kessels, R. P. C. (2010). Diagnostic utility of the Key Search Test as a measure of executive functions. *Psychogeriatrics*, 10(4), 173-178. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-8301.2010.00337.x>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Possin, K. L., LaMarre, A. K., Wood, K. A., Mungas, D. M., & Kramer, J. H. (2014). Ecological Validity and Neuroanatomical Correlates of the NIH EXAMINER Executive Composite Score. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(01), 20-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617713000611>
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2004). Declining Executive Control in Normal Aging Predicts Change in Functional Status: The Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(3), 346-352. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52104.x
- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Conti, M., Bertoletti, E., Delrio, I., Trabucchi, M., & Padovani, A. (2007). Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1217-1222. doi: 10.1002/gps.1816

- Sala, S. D., Laiacona, M., Spinnler, H., & Ubezio, C. (1992). A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22(04), 885-901. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1017/S0033291700038460>
- Sikkes, S. A. M., & de Rotrou, J. (2014). A qualitative review of instrumental activities of daily living in dementia: what's cooking? *Neurodegenerative Disease Management*, 4(5), 393-400. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/nmt.14.24>
- Summers, M. J., & Saunders, N. L. J. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26(4), 498-508. doi: 10.1037/a0028576
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., & et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.916>
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (Eds.). (2004). *L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*. Marseille: Solal.
- Wechsler, D. (1997). *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wu, Y.-H., de Rotrou, J., Vidal, J.-S., Jeandel, C., Rigaud, A.-S., Kesse-Guyot, E., & Hanon, O. (2013). The K-T cancellation test in the older adults: Normative data and construct validity. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 20(4), 429-442. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2012.727975>
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P., & Nilsson, L.-G. (2007). Executive functioning in older adults with mild cognitive impairment: MCI has effects on planning, but not on inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14(6), 557-570. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13825580600788118>
- Zheng, D., Dong, X., Sun, H., Xu, Y., Ma, Y., & Wang, X. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. [journal article]. *BMC Neurology*, 12(1), 1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-12-138>
- Zheng, D., Sun, H., Dong, X., Liu, B., Xu, Y., Chen, S., . . . Wang, X. (2014). Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 548-555. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.007>

Table 1. Comparison among the NC, MCI and AD groups on demographics and neuropsychological test performances

	NC (N=120)	MCI (N=146)	AD (N=93)	P value
<b>Demographics</b>				
Age	74.5 (6.87)	76.8 (7.09)	76.5 (5.70)	.014 <sup>1</sup>
Male: n (%)	28 (23.3%)	53 (36.3%)	41 (44.1%)	.005 <sup>1,2</sup>
Education>12 years: n (%)	84 (70%)	73 (50%)	51 (54.8%)	.004 <sup>1,2</sup>
<b>K-T test</b>				
Correct cancellations <sup>†</sup>	48.7 (9.74)	34.1 (10.8)	25.6 (10.9)	<.001 <sup>1,2,3</sup>
Omission errors (>3) : n (%)	61 (50.8%)	73 (50%)	43 (46.2%)	.78
Commission errors (≥ 1) : n (%)	56 (46.7%)	91 (62.3%)	56 (60.2%)	.026 <sup>1,2</sup>
<b>Validated neuropsychological test<sup>†</sup></b>				
MMSE	28.9 (1.05) ; N=114	27.3 (2.27) ; N=144	23.7 (2.84) ; N=92	<.001 <sup>1,2,3</sup>
TMT A	36.2 (9.88) ; N=108	51.4 (18.6) ; N=131	62.9 (30.2) ; N=62	<.001 <sup>1,2,3</sup>
TMT B	80.3 (22.3) ; N=109	150.9 (85.0) ; N=129	249.7 (141.2) ; N=61	<.001 <sup>1,2,3</sup>
Phonemic fluency	25.5 (4.75) ; N=94	19.8 (6.77) ; N=129	17.1 (7.16) ; N=64	<.001 <sup>1,2,3</sup>
Categorical fluency	33.0 (7.61) ; N=96	24.2 (7.85) ; N=129	17.5 (6.74) ; N=65	<.001 <sup>1,2,3</sup>
Digit span	14.5 (2.74) ; N=69	12.1 (2.88) ; N=90	11.7 (2.67) ; N=39	<.001 <sup>1,2</sup>
RL/RI 16 immediate free recalls (3 trials)	30.9 (5.80) ; N=114	22.0 (7.04) ; N=140	8.00 (5.55) ; N=55	<.001 <sup>1,2,3</sup>
RL/RI 16 immediate total recalls (3 trials)	47.0 (1.22) ; N=114	43.0 (6.13) ; N=140	25.1 (11) ; N=55	<.001 <sup>1,2,3</sup>

NOTE.1: NC ≠ MCI; 2: NC ≠ AD; 3: MCI ≠ AD

<sup>†</sup>Adjustment on age, gender and education

Table 2: Discrimination between diagnostic groups for the number of correct cancellations of K-T and MMSE

Diagnostic group	Test	AUC	Sensitivity	Specificity	Optimal cut off	PPV/NPV
Impaired* versus normal	K-T	.87	.80	.77	41.5	.88/.65
	MMSE	.83	.80	.73	28.5	.86/.64
MCI versus normal	K-T	.83	.79	.74	42.5	.79/.74
	MMSE	.74	.68	.73	28.5	.79/.64

\*impaired: persons who had a clinical diagnosis of AD or MCI

Figure 1: An excerpt of the K-T cancellation test

Figure 2 : Range of variability of the number of correct cancellations of K-T. Box plots depict the median and upper and lower quartiles of the number of correct cancellations for each diagnostic group

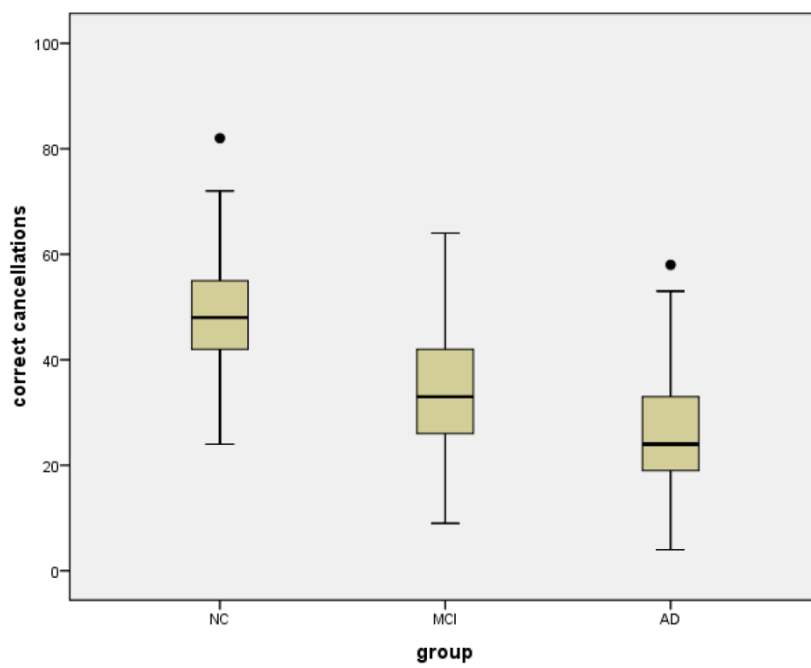


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curves for K-T and MMSE to discriminate individuals with cognitive impairment (either MCI or AD) from cognitively normal elderly individuals

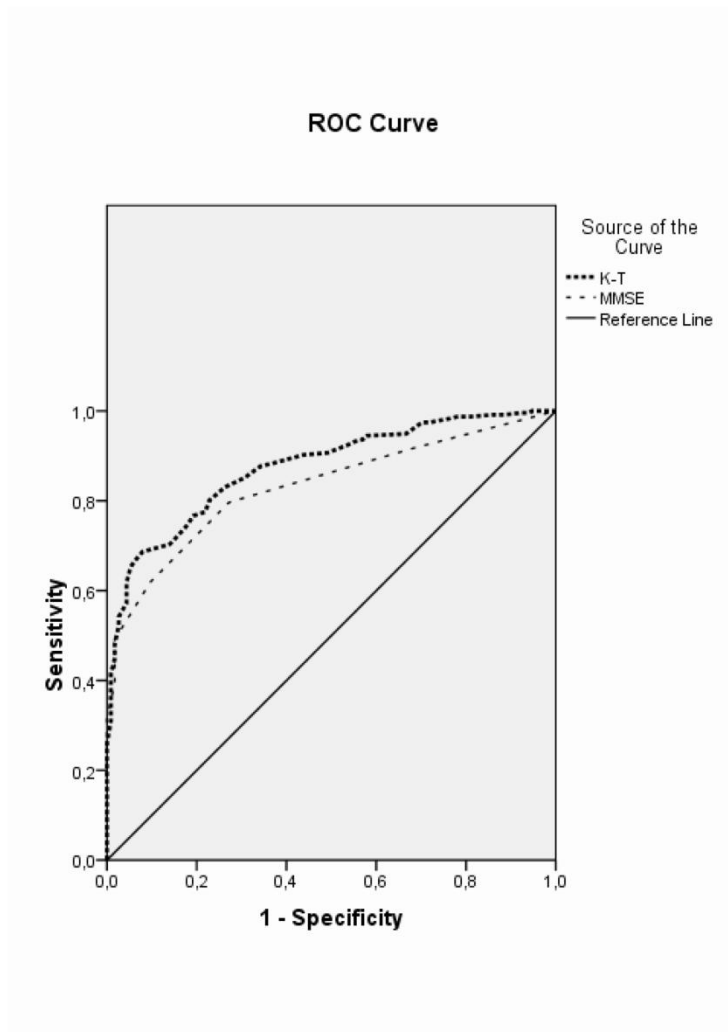
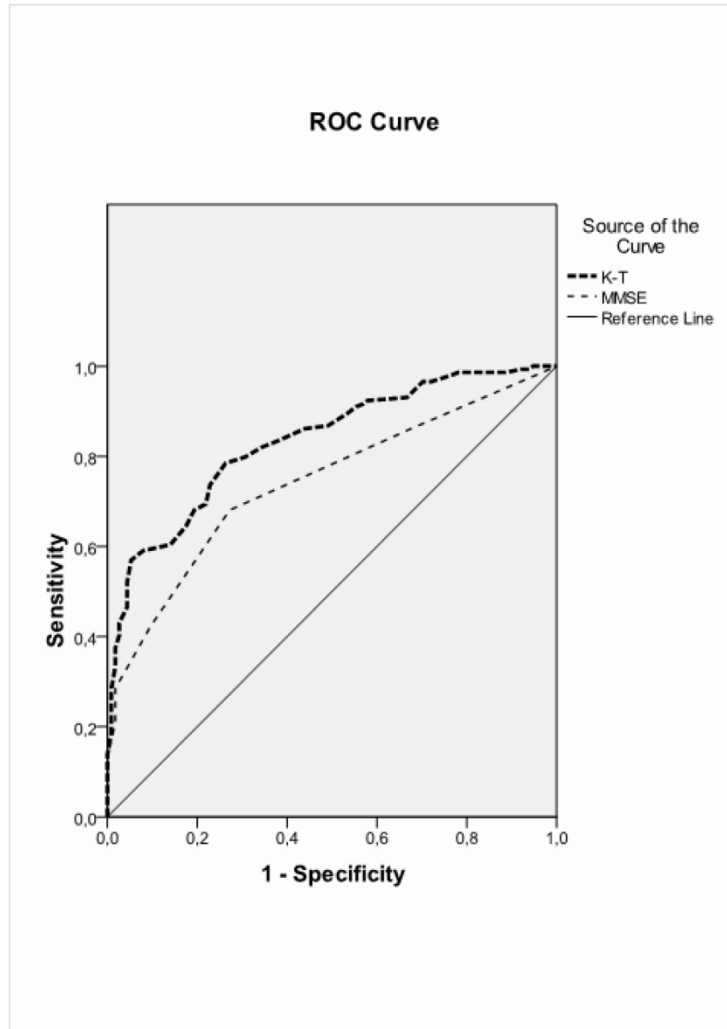


Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) curves for K-T and MMSE to discriminate individuals with MCI from cognitively normal elderly individuals





## 2.5 ARTICLE 3 : CAN A TABLET-BASED CANCELLATION TEST IDENTIFY COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER ADULTS?

Wu, Ya-Huei, Vidal, Jean-Sébastien, de Rotrou, Jocelyne, Sikkes, Sietske A. M., Rigaud, Anne-Sophie, & Plichart, Matthieu. (soumis). Can a tablet-based cancellation test identify cognitive impairment in older adults? *Journal of Alzheimer's Disease*

### Résumé

Compte tenu de plusieurs avantages (standardisation de passation de test, cotation et enregistrement automatique des scores), les tests neuropsychologiques informatisés sont de plus en plus utilisés pour détecter des troubles cognitifs chez le sujet âgé. Nous avons développé un test de barrage sur tablette tactile (e-CT). Ce test a précédemment été démontré comme une mesure fiable des fonctions exécutives chez les personnes âgées en bonne santé. De plus, la performance à ce test n'est pas influencée par l'expérience avec des appareils informatiques. Cette étude a pour objectif d'étudier l'utilité clinique du test e-CT pour différencier les sujets âgés sains des patients MCI et des patients MA.

Les participants (325 personnes âgées : 112 sujets sains, 129 MCI et 84 MA) de cette étude ont reçu un bilan neuropsychologique complet, le test e-CT et le test K-T, un test de barrage en papier-crayon, à partir duquel le test e-CT a été conçu. Nous avons examiné la relation entre les performances au test e-CT et les variables démographiques (âge, sexe, éducation) et l'expérience avec des appareils informatiques pour les groupes MCI et MA.

Les scores bruts pour les bonnes réponses au test e-CT et le test K-T ont été transformés en T scores, ajustés selon l'âge. Les valeurs de l'aire sous la courbe (Area Under the Curve ; AUC) ont été calculées pour comparer les performances diagnostiques du test e-CT et du test K-T pour classer les sujets (sujets sains vs. MCI; sujets sains vs. MA).

Pour le groupe MCI, l'âge ( $B=-0,37$ ,  $p<0,001$ ) et l'expérience avec des appareils informatiques ( $B=5,85$ ,  $p<0,001$ ) étaient associés aux bonnes réponses au test e-CT. Pour le groupe MA, uniquement l'expérience avec des appareils informatiques ( $B=6,28$ ,  $p<0,001$ ) était corrélée aux bonnes réponses. Chez les sujets MCI et MA, ceux qui utilisaient quotidiennement un appareil informatique avaient une meilleure performance au test e-CT que ceux qui n'avaient pas un usage quotidien de ce type d'appareils. Cependant, les sujets qui utilisaient journallement un appareil informatique avaient également une meilleure

performance au test K-T, aussi bien dans le groupe MCI ( $F_{1, 119}=9,64$ ,  $p=0.002$ ,  $\eta^2_p=0,075$ ) que le groupe MA ( $F_{1, 74}=12,7$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta^2_p=0,146$ ), après avoir ajusté sur l'âge, l'éducation et le sexe.

Les sujets sains avaient plus de bonnes réponses ( $M=40,2$ ,  $ET=5,43$  ; étendue=18-56) que les patients MCI ( $M=31,1$ ,  $ET=9,00$  ; étendue=11-50) et les patients MA ( $M=24,3$ ,  $ET=8,72$  ; étendue=6-51). Les différences entre les groupes étaient significatives, même après avoir ajusté sur les variables démographiques et l'expérience avec des appareils informatiques,  $F_{2, 317}=81,2$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2_p=0,339$ .

En comparaison avec les sujets sains, le pourcentage des patients ayant besoin d'un rappel de consigne était significativement plus élevé dans le groupe MCI ( $X^2=6,52$ ,  $p=0,011$ ). Cette variable différenciait aussi le groupe MCI et le groupe MA ( $X^2=19,4$ ,  $p<0,001$ ).

Les scores bruts pour les bonnes réponses au test e-CT ont été transformés en T scores, en se référant sur le groupe des sujets sains ( $T=50$ ,  $ET=10$ ). La moyenne des scores T était de 31,1 pour le groupe MCI et de 15,4 pour les patients MA.

Le test e-CT ( $AUC=0,855$ ) et le test K-T ( $AUC=0,873$ ) présentaient une performance diagnostique comparable pour la discrimination entre les sujets sains et les patients (MCI et MA). Pour distinguer les sujets sains des sujets MA, les 2 formes de test de barrage présentaient une performance diagnostique élevée ( $AUC=0,923$  et  $0,929$  pour le test e-CT et le test K-T, respectivement).

Chez les patients, par rapport à ceux qui avaient un usage quotidien d'un appareil informatique, ceux qui ne l'utilisaient pas quotidiennement avaient des performances plus faibles, non seulement au test e-CT, mais aussi au test K-T. Ces résultats suggèrent que la non utilisation quotidienne d'un appareil informatique reflète une altération cognitive, notamment des capacités exécutives, plus importante chez les patients.

Le test e-CT présente une bonne performance diagnostique, comparable à un test de barrage en papier-crayon (test K-T). Cependant, le test e-CT présente plusieurs avantages, tels que la passation automatique du test et la cotation automatique des scores, permettant un gain de temps et une réduction des erreurs pendant la passation du test et/ou la cotation des réponses.

Cette étude, ainsi que les études précédentes, montre que le test e-CT présente des propriétés psychométriques satisfaisantes. Ce nouvel outil pourrait être utilisé dans la détection des troubles cognitifs et dans le suivi de l'évolution des capacités exécutives des personnes âgées.

## **CAN A TABLET-BASED CANCELLATION TEST IDENTIFY COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER ADULTS?**

Ya-Huei Wu<sup>a, b\*</sup>, Jean-Sébastien Vidal<sup>a, b</sup>, Jocelyne de Rotrou<sup>a, b</sup>, Sietske A.M. Sikkes<sup>c, d</sup>, Anne-Sophie Rigaud<sup>a, b†</sup>, Matthieu Plichart<sup>a, b†</sup>

<sup>a</sup>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Broca Hospital, Paris, France

<sup>b</sup>Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, EA 4468, Paris, France

<sup>c</sup>Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

<sup>d</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

\*Ya-Huei Wu

Broca hospital, 54- 56, rue Pascal, 75013, Paris, France

Tel: 33 1 44 08 35 07

[yahuei.wu@brc.aphp.fr](mailto:yahuei.wu@brc.aphp.fr)<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Anne-Sophie Rigaud and Matthieu Plichart contributed equally to this work.

A tablet-based cognitive test for elderly

*Key words: Alzheimer's disease; computers; executive functions; Mild Cognitive Impairment; neuropsychological tests; psychometrics*

## Abstract

**Background and objective:** There has been a growing interest in using computerized cognitive assessment to detect age-related cognitive disorders. We have developed a tablet-based cancellation test (e-CT), previously shown as a reliable measure of executive functions and free of effect of experience with computer-based devices in healthy older adults. This study aimed to investigate its clinical utility to discriminate patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) from older adults with normal cognition (NC).

**Methods:** We administered the e-CT to 325 older adults (NC=112, MCI=129, AD=84). Subjects also performed the K-T test, a paper-and-pencil cancellation test from which the e-CT was developed. We investigated influence of demographics and experience with computer-based devices on e-CT performance in MCI and AD groups. We compared the efficacy of the e-CT and the K-T to classify subjects into diagnostic groups.

**Results:** In the MCI group, age ( $B=-0.37$ ,  $p<0.001$ ) and experience with computer-based devices ( $B=5.85$ ,  $p<0.001$ ) were associated with the number of correct cancellations (CC) of the e-CT. In the AD group, only computer-based device experience was significantly associated with the number of CC ( $B=6.28$ ,  $p<0.001$ ). The e-CT (AUC=0.855) and the K-T (AUC=0.873) showed comparable diagnostic accuracy to discriminate between cognitive impaired (MCI+AD) and NC subjects. To discriminate between NC and AD, both tests showed high diagnostic accuracy (AUC=0.923 and 0.929 for the e-CT and the K-T, respectively).

**Conclusion:** The e-CT presents satisfying discriminative validity and is a promising tool for detection of early cognitive impairment in older adults.

## **Introduction**

In spite of the evidenced potential of biomarkers to identify the Alzheimer's disease (AD) pathophysiological process, cognitive tests remain essential for the diagnosis of AD, even before the stage of dementia (i.e., Mild Cognitive Impairment; MCI) [1, 2] ). Measuring executive functions (EF) in early stage of AD is relevant since it was shown that AD patients present various degrees of impairment of EF [3]. Furthermore, the latest published criteria for "MCI due to AD" emphasized that along with episodic memory impairment, other cognitive domains, including EF, are also impaired in MCI patients who progress to AD [4]. EF are multifaceted and encompass a set of abilities central to human adaptive behaviors and allow one to engage in goal-directed behaviors [5]. These abilities include planning, problem solving, abstracting, strategy development and implementation, working memory, inhibitory control and mental flexibility. It is believed that these abilities are essential to function successfully in everyday living [6, 7]. Increasing evidence shows that MCI patients have impaired performances on several EF measures, such as Trail-Making Test, verbal fluency, Backward Digit Span, Stroop, etc. and suggests that measures of EF predicted the progression from MCI to AD [8-10].

Recently, there has been a growing interest in using computerized cognitive assessment to detect age-related cognitive disorders [11, 12]. The computerized cognitive assessment tools present several core features, such as the standardization of test administration, automatic recording of several parameters of the responses (time, latency and variability) and automatic scoring [13, 14], which reduce or even eliminate the examiner effects and human errors during the administration, data entry and scoring [2, 15]. These features are especially interesting for the measure of EF, during which a test taker's performance is reflected by reaction time and/or responses (correct hits and errors). Almost all computerized cognitive batteries include EF

measures. Most of them are adapted from traditional paper-and-pencil tests. For instance, the Stroop test, the Finger Tapping test, the Spatial Span test and the Go-No Go test were adapted to various computerized versions in batteries, such as CAMCI, CANS-MCI, CANTAB, CNS-Vital Signs and Mindstreams. However, individual tests in these batteries were not validated.

We have developed a tablet-based cancellation test (e-CT), adapted from a paper-and-pencil cancellation test (K-T cancellation test) [16], to assess EF in older adults. Previously, in a sample of healthy older adults, we demonstrated that the e-CT shows good test-retest reliability and satisfying convergent validity with traditional measures of EF. Furthermore, the e-CT was sensitive to aging effects, but that performance was not influenced by gender, education and computer experience [17].

As a part of psychometric validation of the e-CT, this study aimed to investigate its clinical utility. Potential influencing factors, especially experience with computer-based devices were investigated in MCI and AD patients. We compared the performance on the e-CT in older adults with normal cognition (NC), patients with MCI and patients with AD. We further compared the efficacy of the e-CT and K-T cancellation test to discriminate NC, MCI and AD subjects.

## **Materials and methods**

### **Study participants**

The participants were recruited from a Memory Clinic between July 2013 and November 2015 and received a comprehensive geriatric assessment including a complete physical examination, biological analyses (measurement of thyroid function, vitamin B12 and folate levels, natremia, calcemia, etc.) and an assessment of cognitive function and of functional status in daily life. For most of them, MRI measures of hippocampal atrophy were obtained.

AD patients were diagnosed according to the criteria of NINCD-ADRDA [18].

The subjects were diagnosed with MCI according to Petersen criteria [19]. They were non-demented, had preserved functional abilities and performed at or below 1.5 standard deviations below the mean for age and education, according to published norms, on more than one of the neuropsychological tests.

The participants were considered to be cognitively normal if they 1) did not present any cognitive impairment as measured by the neuropsychological test battery from the diagnostic unit; 2) did not present a history of neurological and psychiatric disorders and 3) did not present any functional impairment.

The exclusion criteria for all the participants were as follows: 1) the presence of motor or visual abnormalities affecting the performance on neuropsychological tests; 2) the presence of psychiatric or neurological disorders which could cause cognitive impairment; 3) a history of alcohol or other substance abuse.

The study was approved by the Paris Descartes University Institutional Review Board (CERES). Informed consents were obtained from all the participants.

## **Measures and procedure**

### *Neuropsychological assessment*

Global cognitive function was evaluated by the Mini Mental State Examination (MMSE) [20] as part of the neuropsychological assessment. Executive abilities were assessed using a variety of measures including: the Digit Span [21], Trail Making Test part A and B [22], letter word list generation (P, 2 minutes) and semantic category fluency (animals, 2 minutes). Episodic memory was assessed by the French version of Free and Cued Selective Reminding Test



(FCSRT): Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16) [23, 24], and 3 subtests of Cognitive Efficiency Profile [25]: logical memory with two free recalls of a narrative story and the visuo-spatial memory test with the reproduction of a complex figure.

*K-T cancellation test* [26]

Two blocks (one on the right hand side and the other one on the left hand side) of stimuli composed of letters, numbers and symbols are printed on an A3-size sheet of paper. Each block consists of 340 stimuli (20 lines of 17 stimuli) (Figure 1). Participants were asked to cross out with a pencil on the left-side block the stimuli that were not identical with those on the right-side block. The participants were asked to complete the test from left to right and from top to bottom as rapidly and accurately as possible. In total, there are 117 stimuli to be crossed out. The time allocated to complete the test was 3 minutes. The participants were asked to draw a bracket on the last stimulus processed when the administrator told them to stop. Scoring consists of the number of correct cancellations, omission errors and commission errors.

*e-CT*

The e-CT (Figure 1) was developed and adapted from the K-T cancellation test (Figure 2). The e-CT application was developed for Android tablets using Android Software Development Kit in Java language and was optimized for compatibility and performance of different devices.

Two blocks of stimuli composed of 30 symbols (6 lines of 5 stimuli) are displayed on the right and on the left of a touch screen (10.1 inches) of a tablet PC. The participants were asked to touch the stimuli on the left-side block that are not identical with those on the right-side block.

They were also asked to complete the test from left to right and from top to bottom as rapidly and accurately as possible. Once all the stimuli on the page screen are processed, the participants must touch the “next” button to cancel out the stimuli on a new page. In total, there are seven pages of stimuli and 62 stimuli are to be crossed out. The time allocated to complete the test was 2 minutes.

To start the test, the participants must touch a “Start” button and after 2 minutes, the system stops the test by displaying on a new screen page the test results: the number of correct cancellations, omission errors and commission errors.

To get the participants familiarized with the tablet PC, a practice session with 2 pages of stimuli was proposed. During the practice session, the psychologists gave explanations when necessary in order to ensure that all the participants understood the test instructions and how the tablet PC works. During the test session, they also recorded how many times the participants needed to be reminded to touch the “next” button to process a new page of stimuli (instruction reminder).

Subjects performed the e-CT and the K-T cancellation test (K-T), in a different session (but on the same day) than that of the neuropsychological assessment. The order of administration of the two versions of CT was randomized.

#### *Measurement of experience of computer-based devices*

The participants reported how often they used a computer and a tablet PC/Smartphone/PC. They were classified as either daily users (use any aforementioned computer-based devices at least once a day) or non-daily users.

**Statistical analysis**

Chi-square ( $\chi^2$ ) tests were used to compare gender, experience with computer-based devices and educational level (>12 years vs. ≤12 years) across the groups. One-way between-subjects analysis of variance (ANOVA) was performed to determine whether groups differed significantly with regards to age and MMSE score. Post-hoc analyses (Bonferroni correction) were performed in cases of a significant group effect to determine the differences between the groups.

Multiple linear regression analyses were conducted separately for MCI and AD groups, in order to assess the relative contribution of age, education, gender, and experience with computer-based devices on the number of correct cancellations of the e-CT.

The correct cancellations of e-CT were compared among diagnostic groups using one-way analysis of covariance (ANCOVA) in which demographics (age, gender, education) and experience with computer-based devices were treated as factors and covariates. Bonferroni post-hoc tests were conducted for pairwise multiple comparisons. Omission errors, commission errors and the number of instruction reminders of the e-CT were recoded as binary variables (0 vs. ≥1 errors/time). Chi-square tests were used to identify error rate differences across the diagnostic groups.

As our previous study showed that in NC group [17, 27], correct cancellations of the e-CT and the K-T were influenced only by age, we developed a statistical correction for age and compared the efficacy of the adjusted score for detecting NC, MCI and AD subjects. Age corrected T scores for correct cancellations of e-CT and K-T were developed based on a regression method [28]. The unstandardized coefficients and square root of mean square residual

were used to calculate predict scores. Predicted scores were subtracted from raw scores to calculate residual scores, which were converted to T scores according to the following formula:

$$T \text{ score} = [(\text{residual score} / \text{square root of mean square residual}) \times 10] + 50$$

The Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and the Area Under the Curve (AUC) were established to compare the diagnostic performance of T scores of e-CT and of K-T to discriminate between the NC subjects and the cognitively impaired patients. An AUC value greater than 0.9 indicates high accuracy, > 0.8 indicates good accuracy, > 0.7 indicates fair accuracy and > 0.6 indicates poor accuracy[29]. Optimal cut-off scores and associated values of sensitivity (Se) and specificity (Sp) were also calculated.

## Results

### Sample characteristics

Results were obtained from 325 participants, aged between 50 and 92 years, with a mean of 75.9 (SD=6.96). There were 112 men (34.5%) and 213 women (65.5%). One hundred and eighty-eight (57.8%) had a higher level of education (>12 years). One hundred and ninety-five (60%) used a computer-based device on a daily basis. The sample was composed of 112 NC subjects, 129 MCI patients and 84 AD patients. Table 1 shows the characteristic of the three groups. There was no significant group difference on age. Compared to patient groups, there was significantly higher proportion of women and subjects with higher education level in the NC group. MMSE score and the percentage of subjects using a computer-based device daily decreased with increasing cognitive impairment.

### Effect of demographics and experience with computer-based devices on correct cancellations of e-CT in MCI and AD groups

In the MCI group, age ( $B=-0.37$ ,  $p<0.001$ ) and computer-based device experience ( $B=5.85$ ,  $p<0.001$ ) were associated with the number of correct cancellations. In the AD group, only computer-based device experience was significantly associated with the number of correct cancellations ( $B=6.28$ ,  $p<0.001$ ). In both MCI and AD groups, daily users of a computer-based device outperformed non-daily users on the e-CT.

An additional analysis showed that non-daily users of computer-based technology also performed worse on K-T than daily users among MCI ( $F_{1, 119} = 9.64$ ,  $p=0.002$ ,  $\eta^2_p = 0.075$ ) and AD subjects ( $F_{1, 74} = 12.7$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta^2_p = 0.146$ ), after controlling for education, age and sex.

#### **Comparison among diagnostic groups on e-CT**

NC subjects had more correct cancellations on the e-CT ( $M = 40.2$ ,  $SD = 5.43$ ; range=18-56) than MCI patients ( $M = 31.1$ ,  $SD = 9.00$ ; range=11-50) who outperformed the AD patients ( $M = 24.3$ ,  $SD = 8.72$ ; range=6-51). After adjusting for demographics and experience with a computer-based device, the differences among the groups remained significant,  $F(2, 317) = 81.2$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2_p = 0.339$ .

In comparison with the NC group, a higher proportion of patients in the MCI group ( $\chi^2(1) = 6.52$ ,  $p = 0.011$ ) needed to be reminded of the instructions and this variable also differentiated MCI and AD groups ( $\chi^2(1) = 19.4$ ,  $p < 0.001$ ).

There were no significant differences between the groups regarding the proportion of subjects making  $\geq 1$  omission errors ( $\chi^2(2) = 1.91$ ,  $p=0.385$ ) and the proportion of subjects making  $\geq 1$  commission errors ( $\chi^2(2) = 1.60$ ,  $p= 0.449$ ) (Table 1).

### **Comparison of the efficacy between e-CT and K-T to classify subjects into diagnostic groups**

Table 2 presents the conversion of raw scores of correct cancellations to age corrected T scores for e-CT and the K-T. For the e-CT, using the NC group as reference ( $Z=0$ ,  $T=50$ ), the mean T score was 31.1 ( $Z=-1.89$ ) for the MCI group and 15.4 ( $Z=-3.46$ ) for the AD group.

For K-T, using the NC group as reference ( $Z=0$ ,  $T=50$ ), the mean T score was 34.4 ( $Z=-1.56$ ) for the MCI group and 24.0 ( $Z=-2.60$ ) for the AD group.

ROC curves were generated to compare the efficacy of e-CT and of K-T to discriminate between subjects with cognitive impairment (MCI + AD) and NC subjects (Figure 3). The value of AUC was 0.855 for e-CT and 0.873 for K-T.

Both e-CT (AUC=0.923) and K-T (AUC=0.929) had a high discriminative ability to distinguish NC subjects from AD patients (Figure 4).

Table 3 shows values of AUC, Se, Sp and optimal cut-off scores of e-CT and K-T to discriminate between the diagnostic groups.

### **Discussion**

This study addressed the clinical utility of the e-CT, a tablet-based cancellation test, previously validated as a measure of EF. Experience with a computer-based device was found to influence e-CT performance only in MCI and AD patient, but not in healthy older adults. Concerning its psychometric properties, e-CT presented good to high diagnostic accuracy for discriminating patients with MCI and AD from healthy older adults.

In our sample, daily computer-based technology use was different across the groups. The proportion of older adults using a computer-based device daily decreased with increasing cognitive impairment, suggesting a positive relationship between computer use as mentally stimulating activities and cognitive performance [30-33]. No daily use of a computer-based device in patient groups could be related to cognitive impairment, making it difficult to navigate and use complex and changing interfaces [34]. In the NC group, the number of correct cancellations of the e-CT was influenced only by age, but not by experience on computer-based devices. This concurs with the study of Hansen et al. showing that there was not significant association between participants' self-reported computer familiarity and performance on web-based tests, after adjusting for age [35]. However, in both patient groups (MCI and AD), daily use of a computer-based device was related to better performance on the e-CT. This implies that cognitively intact older adults, who did not use a computer-based device daily, could benefit from the practice session to acquire the skills necessary to perform a computer-based cognitive test. However, this was not the case for cognitively impaired patients, who did not use a computer-based device on a daily basis. These subjects needed more practice to get familiar with the tablet PC in order to perform e-CT. Another hypothesis is that in patient groups, those who did not use a computer-based device daily might be more impaired cognitively, compared to the daily users. This hypothesis is supported by a study showing that less computer activity is associated with poor executive control [31] and confirmed by an additional analysis of our data showing that in patient groups, non-daily users also performed worse on K-T than daily users.

The number of correct cancellations of the e-CT discriminated healthy elderly from MCI and AD patients, after adjusting for demographic variables and experience with a computer-based device, suggesting underlying deficits of alternation/flexibility and inhibition/interference control

in patients groups. Furthermore, as cognitive impairment increased, a higher proportion of subjects needed to be reminded of the instructions to perform the e-CT, partly due to a failure of goal-maintenance and partly due to memory deficit. Finally, the errors of the e-CT did not differentiate the diagnostic groups. Our findings support the usefulness of various versions of cancellation tests, such as Zazzo's cancellation test, to discriminate healthy older adults from those with dementia [36, 37]. In MCI and AD patients, pathologic changes in the temporal lobes might impair the anatomic and functional connections between the prefrontal cortex (PFC) and temporal cortex, leading to the inefficacy of the PFC in EF tasks [38]. Alternatively, EF impairment could be explained by a disruption of frontal-subcortical pathways due to white matter lesions, a commonly observed brain pathology in the elderly with cognitive impairment [39, 40].

The diagnostic accuracy of correct cancellations of the e-CT was high to distinguish healthy elderly from AD patients and good to discriminate healthy elderly from MCI. Compared with other computer-based cognitive tests assessing EF, the values of diagnostic performance of the e-CT were greater than those of the attention/psychomotor composite of the CogState (AUC=0.73 for discrimination between NC and AD; AUC=0.67 for discrimination between NC and MCI) [41] and that of problem solving of the Mindstreams (AUC= 0.685 for discrimination between NC and MCI) [42]. The diagnostic values of the e-CT were comparable, though slightly lower than those of K-T, the paper-and-pencil cancellation test, from which e-CT was developed. These findings suggest that the e-CT is as discriminative as the K-T for detecting cognitive impairment. However, the e-CT has some advantages, such as automatic administration and response recording and scoring, allowing error reduction during administration and time saving for clinicians.



There were some limitations in the study. Owing to the cross-sectional nature of the study, the etiologies of MCI patients without longitudinal follow-up are not clear. In addition, biomarker data were not obtained, thereby limiting the comparison between biomarkers and e-CT performance. Future studies could address these issues in order to understand the relationship between the e-CT performance and brain pathologies and to study the predictive value of e-CT in the conversion to dementia in MCI patients. Furthermore, as there were fewer men and subjects with lower educational level in the NC group, our findings might not be generalized. Future studies could compare clinical populations with more a representative sample of healthy older adults.

In conclusion, the present study demonstrated satisfying discriminative validity of the e-CT. Our previous study has presented other psychometric properties of the e-CT: convergent validity with EF measures and excellent test-retest fidelity. Altogether, these findings suggest the e-CT is a promising tool to detect early cognitive impairment in older adults and can be used to track EF changes over time in longitudinal studies or in clinical trials.

### **Acknowledgments**

This project was funded by Région Ile-de-France, with the grant “AIXPé: Aide à l’expérimentation”. The authors have no disclosures to report. The e-CT on a tablet-PC and touch pad was developed by DYNSEO, a company specialized in the development of cognitive tests on touch pad. We thank Laura Malinbaum and Anne-Laure Doucet for their help in conducting the experiment.

## References

- [1] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 280-292.
- [2] Silverberg NB, Ryan LM, Carrillo MC, Sperling R, Petersen RC, Posner HB, Snyder PJ, Hilsabeck R, Gallagher M, Raber J, Rizzo A, Possin K, King J, Kaye J, Ott BR, Albert MS, Wagster MV, Schinka JA, Cullum CM, Farias ST, Balota D, Rao S, Loewenstein D, Budson AE, Brandt J, Manly JJ, Barnes L, Strutt A, Gollan TH, Ganguli M, Babcock D, Litvan I, Kramer JH, Ferman TJ (2011) Assessment of cognition in early dementia. *Alzheimers Dement* **7**, e60-e76.
- [3] McGuinness B, Barrett SL, Craig D, Lawson J, Passmore AP (2010) Executive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* **25**, 562-568.
- [4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 270-279.

- [5] Jurado MB, Rosselli M (2007) The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev* **17**, 213-233.
- [6] Royall DR, Palmer R, Chiodo LK, Polk MJ (2004) Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *J Am Geriatr Soc* **52**, 346-352.
- [7] Sikkes SAM, de Rotrou J (2014) A qualitative review of instrumental activities of daily living in dementia: what's cooking? *Neurodegenerative Disease Management* **4**, 393-400.
- [8] Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR, Jr., Feldman HH, Bokde ALW, Alexander GE, Scheltens P, Vellas B, Dubois B, Weiner M, Hampel H (2012) Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging* **33**, 1203-1214.e1202.
- [9] Rozzini L, Chilovi BV, Conti M, Bertolotti E, Delrio I, Trabucchi M, Padovani A (2007) Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *Int J Geriatr Psychiatry* **22**, 1217-1222.
- [10] Johns EK, Phillips NA, Belleville S, Goupil D, Babins L, Kelner N, Ska B, Gilbert B, Massoud F, de Boysson C, Duncan HD, Chertkow H (2012) The Profile of Executive Functioning in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Disproportionate Deficits in Inhibitory Control. *J Int Neuropsychol Soc* **18**, 541-555.
- [11] Wild K, Howieson D, Webbe F, Seelye A, Kaye J (2008) Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimers Dement* **4**, 428-437.
- [12] Zygouris S, Tsolaki M (2015) Computerized Cognitive Testing for Older Adults: A Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **30**, 13-28.

- [13] Bauer RM, Iverson GL, Cernich AN, Binder LM, Ruff RM, Naugle RI (2012) Computerized Neuropsychological Assessment Devices: Joint Position Paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology. *Clin Neuropsychol* **26**, 177-196.
- [14] Koski L, Brouillette MJ, Lalonde R, Hello B, Wong E, Tsuchida A, Fellows LK (2011) Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment. *HIV Med* **12**, 472-480.
- [15] Snyder PJ, Jackson CE, Petersen RC, Khachaturian AS, Kaye J, Albert MS, Weintraub S (2011) Assessment of cognition in mild cognitive impairment: A comparative study. *Alzheimers Dement* **7**, 338-355.
- [16] Wu Y-H, de Rotrou J, Vidal J-S, Jeandel C, Rigaud A-S, Kesse-Guyot E, Hanon O (2013) The K-T cancellation test in the older adults: Normative data and construct validity. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* **20**, 429-442.
- [17] Wu Y-H, Vidal J-S, de Rotrou J, Sikkes SAM, Rigaud A-S, Plichart M (2015) A Tablet-PC-Based Cancellation Test Assessing Executive Functions in Older Adults. *AMJ Geriatr Psychiatry* **23**, 1154-1161.
- [18] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (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**, 939-944.
- [19] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* **256**, 183-194.

- [20] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [21] Wechsler D (1997) *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*, Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- [22] Reitan RM (1992) *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*, Reitan Neuropsychology Laboratory, Tucson, AZ.
- [23] Grober E, Buschke H (1987) Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* **3**, 13-36.
- [24] Van der Linden M, Coyette, F., Poitrenaud, J., et les membres du GREMEM (2004) L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) In *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*, Van der Linden M, Adam, S., Agniel, A. et les membres du GREMEM ed. Solal, Marseille, pp. 25-47.
- [25] De Rotrou J, Forette F, Hervy MP, Tortrat D, Fermanian J, Boudou M-R, Boller F (1991) The cognitive efficiency profile: Description and validation in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **6**, 501-509.
- [26] Halter C (1958) *Test d'attention: K-T: manuel*, EDITEST, Bruxelles.
- [27] Wu Y-H, de Rotrou J, Sikkes SAM, Rigaud A-S, Plichart M (in press) Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic population. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1-9.
- [28] Heaton RK, Grant I, Matthews CG (1991) *Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic corrections, research findings, and clinical applications*, Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.

- [29] Gifford DR, Cummings JL (1999) Evaluating dementia screening tests: Methodologic standards to rate their performance. *Neurology* **52**, 224-227.
- [30] Czaja SJ, Charness N, Fisk AD, Hertzog C, Nair SN, Rogers WA, Sharit J (2006) Factors predicting the use of technology: findings from the Center for Research and Education on Aging and Technology Enhancement (CREATE). *Psychol Aging* **21**, 333-352.
- [31] Tun PA, Lachman ME (2010) The association between computer use and cognition across adulthood: Use it so you won't lose it? *Psychol Aging* **25**, 560-568.
- [32] Kesse-Guyot E, Charreire H, Andreeva VA, Touvier M, Hercberg S, Galan P, Oppert J-M (2012) Cross-Sectional and Longitudinal Associations of Different Sedentary Behaviors with Cognitive Performance in Older Adults. *PLoS One* **7**, e47831.
- [33] Bordone V, Scherbov S, Steiber N (2015) Smarter every day: The deceleration of population ageing in terms of cognition. *Intelligence* **52**, 90-96.
- [34] Kaye J, Mattek N, Dodge HH, Campbell I, Hayes T, Austin D, Hatt W, Wild K, Jimison H, Pavel M (2014) Unobtrusive measurement of daily computer use to detect mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* **10**, 10-17.
- [35] Hansen TI, Haferstrom ECD, Brunner JF, Lehn H, Håberg AK (2015) Initial validation of a web-based self-administered neuropsychological test battery for older adults and seniors. *J Clin Exp Neuropsychol* **37**, 581-594.
- [36] 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 Cogn* **54**, 212-214.

- [37] Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso A (2002) Selective Attention Skills in Differentiating between Alzheimer's Disease and Normal Aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **15**, 99-109.
- [38] Zheng D, Sun H, Dong X, Liu B, Xu Y, Chen S, Song L, Zhang H, Wang X (2014) Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **35**, 548-555.
- [39] Vataja R, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Leppävuori A, Leskelä M, Kalska H, Hietanen M, Aronen HJ, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T (2003) MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol* **10**, 625-631.
- [40] Delano-Wood L, Bondi MW, Sacco J, Abeles N, Jak AJ, Libon DJ, Bozoki A (2009) Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *J Int Neuropsychol Soc* **15**, 906-914.
- [41] Maruff P, Lim Y, Darby D, Ellis K, Pietrzak R, Snyder P, Bush A, Szoek C, Schembri A, Ames D, Masters C, Group ftAR (2013) Clinical utility of the cogstate brief battery in identifying cognitive impairment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Psychology* **1**, 30.
- [42] Dworkatzky T, Whitehead V, Doniger GM, Simon ES, Schweiger A, Jaffe D, Chertkow H (2003) Validity of a novel computerized cognitive battery for mild cognitive impairment. *BMC Geriatr* **3**, 4-4.

Table 1. Characteristics of NC, MCI and AD groups and their performance on the e-CT

	NC (N=112)	MCI (N=129)	AD (N=84)	p value
<b>Demographics</b>				
Age, years, mean (SD)	74.7 (6.94)	76.5 (7.49)	76.5 (5.94)	0.081*
Male, n (%)	28 (25.0)	48 (37.2)	36 (42.9)	0.024† <sup>1,2</sup>
Education>12 years: n (%)	79 (70.5)	64 (49.6)	45 (53.6)	0.003† <sup>1,2</sup>
Daily computer-based technology use : n (%)	88 (78.6)	75 (58.6)	32 (38.1)	<0.001† <sup>1,2,3</sup>
MMSE	28.9 (1.01)	27.1 (2.30)	23.5 (3.10)	<0.001* <sup>1,2,3</sup>
<b>e-CT</b>				
Correcte cancellations, mean (SD)	40.2 (5.43)	31.1 (9.00)	24.3 (8.72)	<0.001# <sup>1,2,3</sup>
Omission errors (≥ 1): n (%)	72 (64.9)	74 (57.8)	47 (56.0)	0.385†
Commission errors (≥ 1): n (%)	20 (17.9)	25 (19.5)	21 (25.0)	0.449†
Instruction reminder (≥ 1): n (%)	6 (5.4)	20 (15.6)	36 (42.9)	<0.001† <sup>1,2,3</sup>

\*ANOVA test

†Chi-square test

#ANCOVA test

NC, normal cognition; MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease

1: NC ≠ MCI; 2: NC ≠ AD; 3: MCI ≠ AD



Table 2: Conversion of raw scores to age corrected T scores for e-CT and K-T

	values obtained from regression analyses		predict score	Z score	T score
e-CT	<i>B</i> for intercept	75.220	75.220-(0.468 × age)	(raw score-predicted score)/4.366	50+ (10×Z)
	<i>B</i> for age	-0.468			
	Square root of mean square residual	4.366			
K-T	<i>B</i> for intercept	102.869	102.869-(0.721 × age)	(raw score-predicted score)/8.415	
	<i>B</i> for age	-0.721			
	Square root of mean square residual	8.415			

Table 3 : Discrimination between diagnostic groups for the e-CT and the K-T

Diagnostic group	Test	AUC	Sensitivity	Specificity	Optimal cutoff score
NC vs. MCI+AD	e-CT	0.855 (CI=0.813-0.896)	0.770	0.806	41.52
	K-T	0.873 (CI=0.835-0.910)	0.765	0.806	40.95
NC vs. AD	e-CT	0.923 (CI=0.876-0.971)	0.861	0.917	36.36
	K-T	0.929 (CI=0.886-0.972)	0.861	0.944	36.26
NC vs. MCI	e-CT	0.811 (CI=0.756-0.867)	0.704	0.787	41.91
	K-T	0.837 (CI=0.787-0.887)	0.712	0.769	41.93

NC, normal cognition; MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease

Figure 1: K-T cancellation test

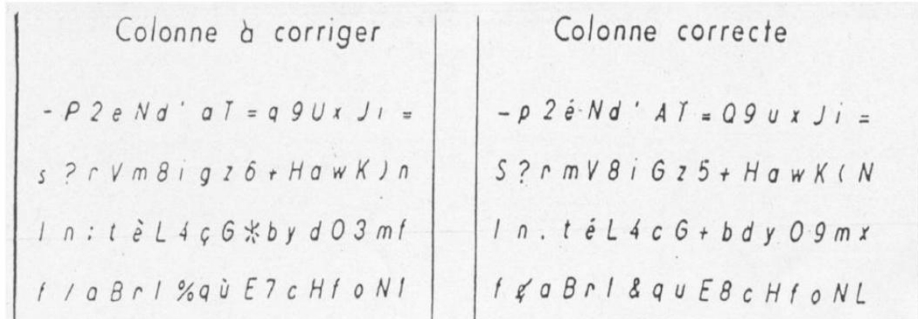


Figure 2: Table-based cancellation test (e-CT)

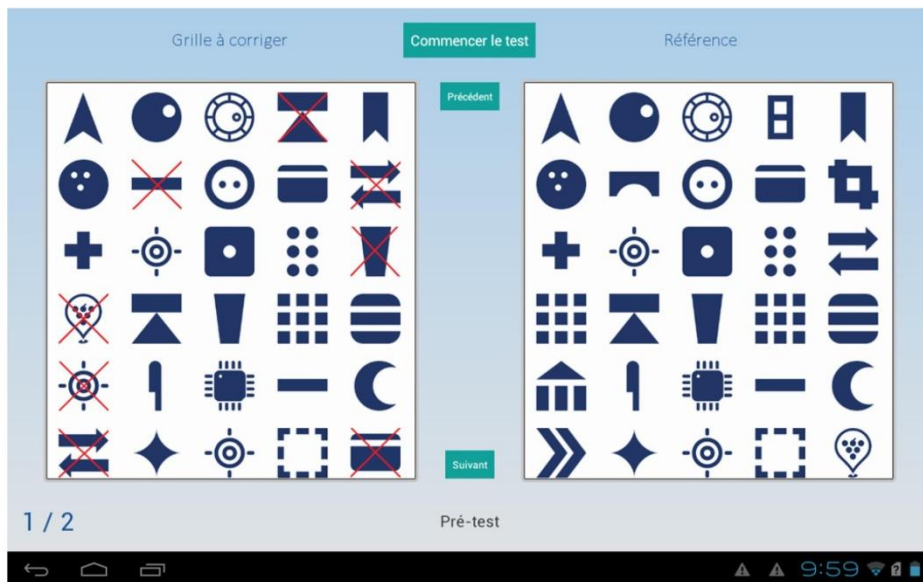


Figure 3: Receiver Operating Characteristic curves for the e-CT and the K-T discriminating subjects with cognitive impairment (MCI and AD) from cognitively normal older adults

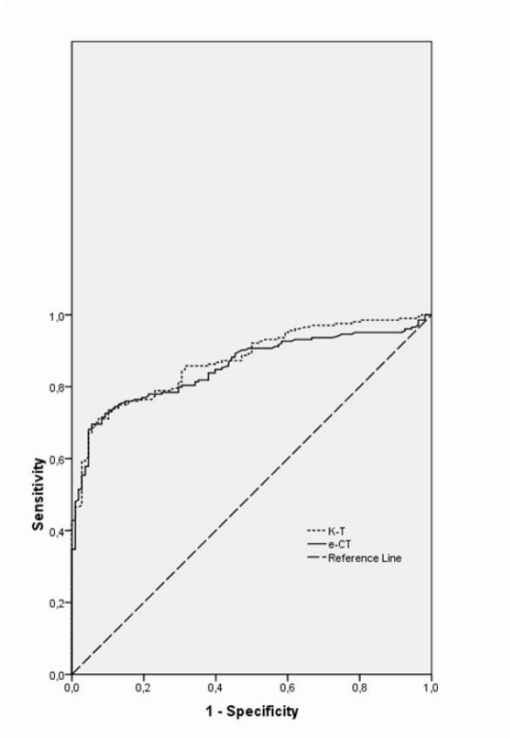
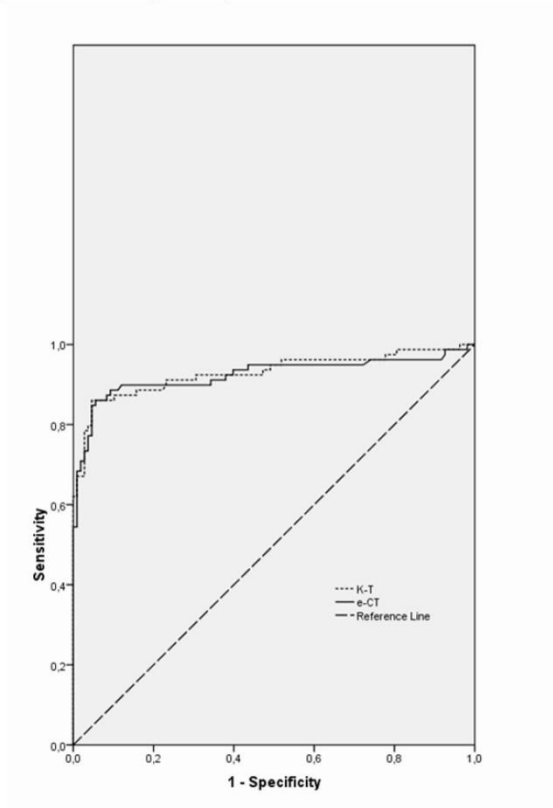


Figure 4: Receiver Operating Characteristic curves for the e-CT and K-T discriminating AD patients from cognitively normal older adults



### 3 DISCUSSION

Ce projet de thèse a pour objectif de valider un test de barrage sur tablette (e-CT) auprès d'une population gériatrique. Le test e-CT a été développé à partir du test K-T, un test de barrage en papier-crayon. Le test e-CT correspond aux critères d'utilisabilité du "NIH-Toolbox Cognition Battery": c'est un test informatisé, dont le temps de passation est court (<5 min). Il pourrait être utilisé chez les personnes âgées, comme chez les enfants, en raison de la nature "culture-free" de cette tâche (les stimuli sont constitués de symboles abstraits) (Zelazo, et al., 2014).

Nous voulions savoir quelles variables démographiques influençaient la performance au test e-CT. Nous avons aussi investigué si la performance était influencée par l'utilisation quotidienne d'un appareil informatique. Les propriétés psychométriques du test e-CT ont été étudiées : validité test-retest, validité de construit et validité discriminative.

Dans le premier article, les analyses portent uniquement sur les sujets âgés en bonne santé. Les résultats montrent que parmi les variables démographiques (âge, sexe et niveau d'éducation), la seule variable influençant était l'âge. Les performances au test e-CT n'étaient pas influencées par l'utilisation quotidienne ou non d'un appareil informatique. Le test e-CT était corrélé avec le test K-T (version papier-crayon d'un test de barrage) et plusieurs tests des fonctions exécutives, mais il n'était pas corrélé avec le test évaluant la mémoire épisodique, ce qui suggérait la validité de construit en tant que test évaluant les fonctions exécutives. Le test e-CT présentait aussi une bonne fidélité test-retest.

Dans le deuxième article, nous avons publié les scores de seuil du test K-T pour différencier les personnes âgées en bonne santé de celles présentant des troubles cognitifs.

Dans le troisième article, nous avons étudié et comparé les performances au test e-CT entre trois groupes de personnes âgées : en bonne santé, patients MCI, patients MA. Chez les patients, contrairement, aux personnes âgées en bonne santé, nous avons observé une différence significative des performances au test e-CT entre celles qui utilisaient quotidiennement un appareil informatique et celles qui en avaient un usage moins fréquent. D'après nos analyses, nous avons démontré que les patients qui n'utilisaient pas un appareil informatique quotidiennement étaient plus atteints cognitivement que ceux qui l'utilisaient journallement. Enfin, le test e-CT permet de différencier les trois groupes de personnes âgées

(bonne santé vs. MCI vs. MA) et ses valeurs de diagnostic étaient comparables au test K-T. Pour l'application clinique du test e-CT, nous avons fourni la formule pour calculer le score ajusté selon l'âge à partir du score brut. Les scores de seuil (pour les scores ajustés) ont été proposés.

### 3.1 L'ÉVALUATION COGNITIVE PAR DES TESTS INFORMATISÉS EN GERIATRIE: UN MANQUE D'EXPÉRIENCE EN INFORMATIQUE EST-IL UN FREIN?

L'utilisation des tests informatisés pour évaluer les capacités cognitives des personnes âgées n'est pas généralisée car beaucoup d'entre elles ne sont pas familiarisées avec les appareils informatiques. Leur manque d'expérience en informatique pourrait biaiser leur performance dans les tests délivrés via un ordinateur ou une tablette. Ainsi, il est légitime de se demander si les tests informatisés permettent de mesurer les vraies capacités cognitives des personnes âgées.

Dans notre étude, nous avons montré que chez les sujets âgés en bonne santé, il n'y avait pas de différence significative des performances au test e-CT entre celles qui utilisaient un appareil informatique quotidiennement et celles qui n'en utilisaient pas sur une base quotidienne. Ceci peut être expliqué par le fait que la tablette est une interface facile à utiliser. Ainsi, les sujets âgés sans troubles cognitifs, même n'étant pas expérimentés en informatique, pouvaient acquérir lors du pré-test les compétences nécessaires pour réaliser le test sur tablette, qui consistait tout simplement à toucher avec l'index les symboles et le bouton « suivant ».

A la différence des personnes âgées sans troubles cognitifs, chez les patients MCI et MA, ceux qui utilisaient journallement un appareil informatique étaient plus performants au test e-CT que ceux qui n'utilisaient pas un tel appareil sur une base quotidienne. A la première lecture des résultats, on pourrait dire qu'un manque de familiarisation en informatique pénaliserait les performances des patients au test e-CT. Cependant, les analyses complémentaires ont montré que les patients qui avaient une utilisation moins fréquente d'un appareil informatique obtenaient également des scores inférieurs au test K-T que ceux qui utilisaient un appareil informatique quotidiennement. L'interprétation qu'on peut faire de ces résultats est que les patients qui avaient une utilisation moins fréquente d'un appareil

informatique, présentaient des capacités exécutives plus faibles, reflétées par les performances plus basses aux tests évaluant les fonctions exécutives, quelque soit le format (papier-crayon vs. tablette). Nos résultats sont en concordance avec les travaux de Fazeli et al. (Fazeli, Ross, Vance, & Ball, 2013). Ils ont comparé les performances de deux groupes de sujets âgés (avec expérience de l'ordinateur vs. sans expérience de l'ordinateur) sur les tests informatisés et les tests papier-crayon. Les analyses montrent que les sujets expérimentés dans l'utilisation d'un ordinateur ont de meilleures performances aussi bien aux tests informatiques qu'aux tests papier-crayon que les personnes non expérimentées. Ils ont conclu que les tests informatisés permettent de mesurer les capacités cognitives des personnes âgées, tout comme les tests traditionnels sous forme papier-crayon.

En résumé, un manque de familiarisation avec l'informatique selon notre étude, ne devrait pas être un frein à l'utilisation des tests sur tablette pour l'évaluation cognitive chez le sujet âgé, à condition de proposer un pré-test de familiarisation.

### 3.2 L'UTILISATION QUOTIDIENNE D'UN APPAREIL INFORMATIQUE : SIGNE DE MEILLEURES CAPACITES COGNITIVES ?

Dans notre échantillon, portant sur 325 sujets âgés (112 sujets sains; 129 MCI et 84 MA), nous avons observé une diminution du taux d'usage quotidien d'un appareil informatique, à mesure que les déficits cognitifs augmentent. Chez les sujets âgés en bonne santé, presque quatre personnes sur cinq utilisaient un appareil informatique quotidiennement, alors que plus d'une personne sur deux chez les patients MCI et plus d'une personne sur trois chez les patients MA avaient une utilisation quotidienne d'un appareil informatique. Ces chiffres suggèrent qu'il existerait un lien entre des capacités cognitives et l'utilisation d'un appareil informatique.

Tun et Lachman postulent qu'il existerait une corrélation positive entre l'utilisation d'un ordinateur et les fonctions exécutives (Tun & Lachman, 2010). Ils ont montré que l'utilisation fréquente d'un ordinateur était associée à une meilleure performance à une tâche évaluant la capacité de flexibilité mentale. Une étude de cohorte longitudinale française étudie le lien entre différents types d'activités sédentaires et les capacités cognitives. Les chercheurs ont observé une association positive entre l'utilisation d'un ordinateur et les capacités

mnésiques et exécutives. De plus, l'augmentation dans la durée de l'utilisation d'un ordinateur sur une période de 6 ans était associée à de meilleures performances dans ces 2 domaines cognitifs (Kesse-Guyot et al., 2012). Une autre étude longitudinale a suivi les personnes âgées (75 sujets sains, 38 MCI) sur une période de 3 ans, lors de laquelle l'utilisation d'un ordinateur (nombre de jours par mois, durée de chaque connexion) est relevée. Durant la période de suivi, les sujets MCI passent de moins en moins de jours par mois sur l'ordinateur. Alors que pour les sujets âgés sains, le nombre de jours par mois d'utilisation de l'ordinateur est maintenu constant. Les chercheurs postulent que, les sujets MCI, en raison de leurs troubles cognitifs, auraient de plus en plus de difficultés dans l'utilisation d'un ordinateur, qui mobilise les capacités cognitives multiples et complexes (Kaye, et al., 2014). Une autre étude compare des personnes âgées en bonne santé et des personnes âgées MCI sur la manière d'utiliser une souris pendant une semaine. Les sujets MCI sont moins efficaces et moins précis dans la manipulation d'une souris (Seelye et al., 2015). L'utilisation d'un ordinateur est considérée par ces auteurs comme un des indicateurs des activités instrumentales de la vie quotidienne (instrumental activities of daily living ; IADL). Une diminution de cette activité IADL est en lien avec un déclin cognitif.

Enfin, une étude examine le lien entre le volume cérébral et l'utilisation d'un ordinateur. La durée d'utilisation d'un ordinateur par jour sur une période d'un mois est relevée. Les résultats montrent qu'une utilisation quotidienne moindre d'un ordinateur est associée à un moindre volume hippocampique (Silbert et al., 2016).

L'utilisation d'un appareil informatique est considérée comme une activité stimulante, permettant aux personnes âgées de maintenir leurs capacités cognitives. Comme toute activité stimulante, qui pourrait augmenter le capital de réserve cognitive (Stern, 2012), l'utilisation d'un ordinateur constituerait un facteur de protection contre le déclin cognitif et les démences. Une étude de cohorte étudie le lien entre l'utilisation d'un ordinateur et la survenue de démence chez 5506 hommes âgés de plus de 70 ans. Sur une période de suivi de 8 ans, les hommes qui utilisent un ordinateur présentent moins de risque de développer une démence que les non utilisateurs. De plus, le risque de démence diminue à mesure que la fréquence d'utilisation augmente (moins d'une fois/semaine; au moins une fois/semaine; tous les jours) (Almeida et al., 2012).



Dans la pratique de bilan neuropsychologique en gériatrie, il serait intéressant d'interroger le patient sur l'utilisation ou non d'un appareil informatique. Cette variable permettrait d'avoir un aperçu rapide du fonctionnement cognitif et de manière écologique des capacités fonctionnelles de la vie quotidienne de la personne (Muñoz-Neira et al., 2012). Cependant, il est important de souligner que la pratique d'un outil informatique chez les personnes âgées est influencée par des facteurs divers, autres que le facteur cognitif, tels que l'âge, l'éducation, le statut socio-économique, l'accès à la technologie et l'attitude vis-à-vis de la technologie (Czaja, et al., 2006).

### 3.3 QUEL DOMAINE COGNITIF EVALUE LE TEST E-CT?

Pour avoir une performance optimale au test e-CT, les sujets doivent avoir en tête que pendant 2 minutes, il faut barrer le plus possible de symboles, sans se tromper et il faut toucher le bouton "suivant" pour continuer à traiter les informations. La gestion de multiples tâches, le contrôle inhibiteur et la vitesse de traitement pourraient être impliqués dans la réalisation du test e-CT, afin d'obtenir le plus possible de bonnes réponses et de faire le moins possible d'erreurs (omission et commission). Lorsqu'un sujet a besoin de rappel pour toucher le bouton suivant pour continuer le test, il a probablement des oublis (difficultés de la mémoire épisodique) ou des difficultés à maintenir le but de ses actions (difficultés exécutives).

Dans cette étude, nous avons montré des corrélations significatives entre le test e-CT et plusieurs tests des fonctions exécutives sous forme papier-crayon. Les coefficients de corrélation entre le test e-CT et le TMT-B, le TMT-A, la fluence littéraire, la fluence catégorielle sont respectivement -0,41, -0,32, 0,30 et 0,26. Selon une revue de la littérature, les corrélations entre les tests des fonctions exécutives sont peu élevées ( $r \leq 0,40$ ), en raison de la nature modulaire de ces fonctions. De plus, une tâche exécutive implique plusieurs composantes exécutives (Jurado & Rosselli, 2007). Cependant, les coefficients de corrélation avec les trois rappels immédiats libres ( $r=0,09$ ) et totaux ( $r=-0,07$ ) du RL/RI-16 sont très faibles et non significatifs. Ainsi, le test e-CT présente une validité convergente adéquate avec les tests traditionnels évaluant les fonctions exécutives et une validité divergente avec les tests de la mémoire épisodique. Ces résultats suggèrent que le test e-CT évalue les fonctions exécutives.

La corrélation entre le test e-CT et le test K-T était de 0,63, suggérant que les 2 versions de tests de barrage, certes similaires, ne sont pas équivalentes. Ce coefficient de corrélation entre le test e-CT et le test K-T correspond approximativement à ceux entre les tests cognitifs et leurs versions informatisées dans plusieurs études (Tableau 2). En effet, l'informatisation des tests en version papier-crayon change la nature de ces tests. Par exemple, le test K-T se présente sur une feuille de papier en format A3, qui contient 2 blocs de 340 stimuli (20 lignes de 17 stimuli pour chaque ligne). Comme la tablette ne peut pas afficher autant de stimuli sur un seul écran, il fallait faire afficher les stimuli sur plusieurs pages et réduire le nombre de stimuli dans chaque bloc (30 stimuli: 6 lignes de 5 stimuli pour chaque ligne). Aussi, les modalités de saisie de réponses entre le format papier-crayon et le format informatisé sont différentes. L'un nécessite l'utilisation d'un crayon et l'autre nécessite le mouvement fin et juste de l'index. Ainsi, on pourrait dire que même si certaines composantes exécutives sont communément impliquées dans la réalisation de ces 2 formats de test de barrage, différents processus cognitifs pourraient être mis en jeu.

Tableau 2: Comparaison des corrélations entre les tests cognitifs papier-crayon et les versions informatisées

Auteurs	Tests exécutifs en papier-crayon	Coefficient de corrélation avec sa version informatisée (r)
(Drapeau, Bastien-Toniazzo, Rous, & Carlier, 2007)	TMT-A	0,18
	TMT-B	0,46
(Makizako et al., 2013)	TMT-A	0,61
	TMT-B	0,55
	Code	0,84
(Trustring Eve & de Jager, 2014)	Code	0,74
(Hansen, Haferstrom, Brunner, Lehn, & Håberg, 2015)	Code	0,49
	Empans envers	0,49
	Séquence lettres/chiffres	0,54

### 3.4 LE TEST E-CT EST-IL UNE MESURE FIABLE ?

Les informations sur la fiabilité test-retest d'un test sont indispensables si on veut mesurer l'évolution cognitive d'un sujet dans le temps. C'est notamment le cas lorsqu'on mesure l'effet d'une intervention pharmaceutique et non pharmaceutique : une amélioration du score à la deuxième passation (après l'intervention) doit être due à l'effet bénéfique de l'intervention, et non à l'effet d'apprentissage d'un test.

Nous avons étudié la fidélité test-retest du test e-CT. Dans le premier article, nous avons analysé les données chez 13 sujets sains qui ont reçu 2 fois le test-e-CT (délai moyen entre 2 passations= 56 jours). Le coefficient de corrélation de Spearman est élevé ( $r_s=0,89$ ), suggérant une bonne fidélité test-retest.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé dans l'ensemble de l'échantillon, ceux qui ont reçu 2 fois le test e-CT. Au total, 25 participants ont réalisé 2 fois le test, dans une fenêtre de 50 jours. La moyenne des bonnes réponses au test e-CT était de 36,1, contre 37,4 à la deuxième passation. La corrélation entre ces deux scores reste très élevée ( $r_s=0,95$ ).

Quelques études ont montré un effet d'apprentissage lorsque le délai entre 2 passations d'un test est court. Pour la batterie CogState, un effet d'apprentissage entre 2 passations à un intervalle de 2 heures a été observé pour la tâche évaluant la mémoire de travail (Hammers, et al., 2011). En ce qui concerne la batterie CAN-MCI, une amélioration significative a été observée pour tous les sous-tests un mois après la première passation. Cependant, l'effet d'apprentissage n'a pas été observé entre la deuxième passation (un mois après la première passation) et la troisième passation (6 mois après la première passation) (Tornatore, et al., 2005). Cela suggère qu'après une phase de familiarisation, les performances des sujets sont stables pour les passations suivantes (Collie, Maruff, Darby, & McStephen, 2003; Tornatore, et al., 2005). Pour éviter l'effet d'apprentissage qui affaiblit la fidélité test-retest, il a été préconisé de proposer un pré-test pour familiariser les sujets avec l'interface ainsi qu'avec les consignes des tests (Mielke, et al., 2015). Cette préconisation a été suivie pour la conception et la passation du test e-CT. En effet, un pré-test avec 2 pages de stimuli à traiter a été proposé aux participants, afin de s'assurer qu'ils comprennent la consigne du test et les modalités de saisie des réponses.

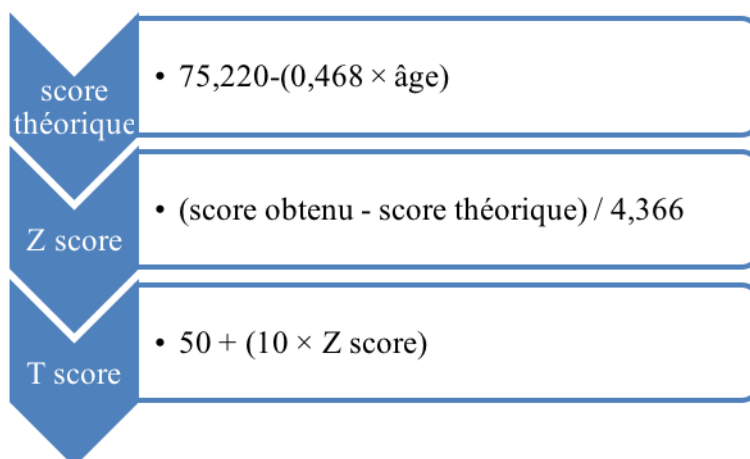
### 3.5 LE TEST E-CT : QUELLE UTILITE CLINIQUE?

Dans le troisième article, nous avons présenté la capacité discriminative du test e-CT pour différencier les sujets âgés sains de ceux présentant des troubles cognitifs (MCI et MA). Pour les bonnes réponses au test e-CT, les sujets âgés sains avaient de meilleurs scores, suivis par les sujets MCI et ensuite les patients MA. Le rappel de consigne permet aussi de distinguer les 3 groupes. Presque la moitié de sujets MA avaient besoin qu'on leur rappelle de toucher le bouton « suivant » pour continuer le test. Alors qu'environ un sujet MCI sur 7 et peu de sujets sains avaient besoin du rappel. Enfin, concernant des erreurs (omission et commission), les 3 groupes ne se différençaient pas.

En ce qui concerne les lésions cérébrales sous-jacentes aux altérations des performances au test e-CT chez les patients MCI et MA, deux hypothèses pourraient être avancées. La première explication serait que les troubles exécutifs observés chez ces patients pourraient être dus à des lésions temporales, perturbant les connexions anatomiques et fonctionnelles entre le cortex temporal et préfrontal (Zheng, et al., 2014). L'autre explication serait l'existence de perturbations des circuits fronto-sous-corticaux, en raison des lésions de la substance blanche, qui sont des anomalies cérébrales couramment observées chez des sujets âgés présentant des troubles cognitifs (Delano-Wood, et al., 2009; Vataja et al., 2003).

Pour l'application clinique, nous avons développé une formule pour transformer les scores bruts en T scores pour les bonnes réponses du test e-CT, ajustés selon l'âge (Figure 10), la seule variable démographique influençante chez les sujets sains dans l'analyse de régression linéaire.

Figure 10: Transformation d'un score brut en T score



Nous avons comparé les performances diagnostiques des scores ajustés entre le test e-CT et le test K-T. Nous avons observé que les 2 versions de tests de barrage présentaient de bonnes performances diagnostiques pour différencier 1) les sujets sains des sujets présentant des troubles cognitifs (MA+MCI) ; 2) les sujets sains des sujets MCI ; 3) les sujets sains des patients MA. Enfin, les performances diagnostiques étaient comparables entre ces 2 versions de tests de barrage. Avec le score seuil à 41,9 (-0,81 écart type), le test e-CT permettait de différencier les sujets sains des patients MCI. Le score seuil pour distinguer les sujets sains des patients MA était à 36,4 (-1,36 écart type). Le test e-CT présente donc une utilité clinique pour objectiver les troubles cognitifs chez les personnes âgées. En comparaison avec d'autres tests exécutifs informatisés, le test e-CT présente une meilleure performance diagnostique (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des performances diagnostiques des tests exécutifs informatisés

Tests exécutifs informatisés	Sujets sains vs. MCI	Sujets sains vs. patients déments
<b>e-CT</b>	AUC=0,81 Se=0,70 Sp=0,79	AUC=0,92 Se=0,86 Sp=0,92
<b>CNS Vital signs</b> Score composite « flexibilité mentale »	AUC=0,69 Se=0,47 Sp=0,76	AUC=0,69
<b>CogState</b> Score composite « psychomotor/attention »	AUC=0,41 Se=0,67 Sp=0,86	AUC=0,73 Se=0,52 Sp=0,86
<b>Mindstream</b> Stroop test Go NoGo	AUC=0,70 AUC=0,74-0,81	AUC=0,67 AUC=0,72

Notes : AUC : Area Under the Curve ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité

### 3.6 LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES

Quelques limitations de l'étude doivent être soulignées. La première concerne la non représentativité du groupe des sujets âgés sains. En effet, ce groupe était constitué en grande majorité de femmes (75%) et de sujets ayant un niveau socioculturel élevé (70% avaient un

diplôme universitaire). Les résultats de cette étude ne peuvent pas être généralisés. Il est donc souhaitable de répliquer cette étude en recrutant un groupe relativement représentatif des personnes âgées.

Deuxièmement, il manquait des données sur l'imagerie cérébrale des patients (présence d'une atrophie hippocampique et/ou d'une anomalie de la substance blanche). Dans une future étude, il serait intéressant de rechercher un éventuel lien entre les performances au test e-CT et l'existence d'anomalies cérébrales.

Enfin, pour établir la validité prédictive du test e-CT, nous pourrions suivre l'évolution des patients MCI sur une période de quelques années et analyser si les performances au test e-CT au début de l'étude permettent de classer les profils des MCI (ceux qui restent stables vs. ceux qui retrouvent un fonctionnement cognitif normal vs. ceux qui convertissent vers une démence) quelques années plus tard.

### 3.7 CONCLUSION

Cette thèse présente la validation du test e-CT, un test de barrage informatisé sur tablette. Nous avons démontré que le test e-CT présentait des propriétés psychométriques satisfaisantes. Il permet d'évaluer les capacités exécutives et de repérer la présence de troubles cognitifs chez les personnes âgées. C'est un instrument fiable, avec une bonne fidélité test-retest.

L'originalité de cette thèse est la conception et le développement d'un nouveau test numérique sur tablette, avec des travaux de validation publiés dans les revues internationales. En ce qui concerne l'implication clinique, le test e-CT peut être utilisé dans le bilan neuropsychologique en consultation mémoire. La formule proposée pour le calcul de score T et les scores seuils suggérés permettent aux cliniciens de juger si un patient obtient un score normal ou pathologique.

Les résultats de cette thèse montrent la pertinence de tests informatisés dans l'évaluation cognitive du sujet âgé. L'intégration de ces tests permet une meilleure efficacité dans la pratique du bilan neuropsychologique, en termes de recueil de données, d'analyse de l'évolution, de réduction des erreurs humaines et de gain du temps. Ces outils, rigoureusement

validés, vont jouer un rôle important aussi bien dans le diagnostic précoce que dans le suivi cognitif des participants dans des études épidémiologiques en ligne et des essais thérapeutiques. Les résultats de cette étude nous encouragent à poursuivre nos travaux sur la conception et la validation d'autres tests cognitifs sur tablette.

## 4 BIBLIOGRAPHIE

Ahmed, Samrah, de Jager, Celeste, & Wilcock, Gordon. (2011). A comparison of screening tools for the assessment of Mild Cognitive Impairment: Preliminary findings. *Neurocase*, 18(4), 336-351. doi: 10.1080/13554794.2011.608365

Albert, Marilyn S., DeKosky, Steven T., Dickson, Dennis, Dubois, Bruno, Feldman, Howard H., Fox, Nick C., . . . Phelps, Creighton H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

Albert, Marilyn S., Moss, Mark B., Blacker, Deborah, Tanzi, Rudolph, & McArdle, John J. (2007). Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(2), 158-169.

Albert, Marilyn S., Moss, Mark B., Tanzi, Rudolph, & Jones, Kenneth. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(05), 631-639. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617701755105>

Almeida, Osvaldo P., Yeap, Bu B., Alfonso, Helman, Hankey, Graeme J., Flicker, Leon, & Norman, Paul E. (2012). Older Men Who Use Computers Have Lower Risk of Dementia. *PLoS One*, 7(8), e44239. doi: 10.1371/journal.pone.0044239

American Psychiatric Association. (1990). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition*. Washington, DC.

American Psychiatric Association, & Force, D. S. M. Task. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, from <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>

Amieva, Hélène, Rouch-Leroyer, Isabelle, Letenneur, Luc, Dartigues, Jean-François, & Fabrigoule, Colette. (2004). Cognitive slowing and learning of target detection skills in pre-demented subjects. *Brain and Cognition*, 54(3), 212-214. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2004.02.003>



- Bauer, Russell M., Iverson, Grant L., Cernich, Alison N., Binder, Laurence M., Ruff, Ronald M., & Naugle, Richard I. (2012). Computerized Neuropsychological Assessment Devices: Joint Position Paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(2), 177-196. doi: 10.1080/13854046.2012.663001
- Benton, A. L. (1992). Gerstmann's syndrome. *Archives of Neurology*, 49(5), 445-447. doi: 10.1001/archneur.1992.00530290027007
- Bickel, H., Mösch, E., Seigerschmidt, E., Siemen, M., & Förstl, H. (2006). Prevalence and Persistence of Mild Cognitive Impairment among Elderly Patients in General Hospitals. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(4), 242-250.
- Biotti, D., Pisella, L., & Vighetto, A. (2012). Syndrome de Balint et fonctions spatiales du lobe pariétal. *Revue Neurologique*, 168(10), 741-753. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2012.08.003>
- Blackwell, A. D., Sahakian, B. J., Vesey, R., Semple, J. M., Robbins, T. W., & Hodges, J. R. (2004). Detecting Dementia: Novel Neuropsychological Markers of Preclinical Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(1-2), 42-48.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. doi: 10.1007/bf00308809
- Brambati, S. M., Belleville, S., Kergoat, M. J., Chayer, C., Gauthier, S., & Joubert, S. (2009). Single- and Multiple-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment: Two Sides of the Same Coin. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(6), 541-549.
- Brandt, Jason, Aretouli, Eleni, Neijstrom, Eleanor, Samek, Jaclyn, Manning, Kevin, Albert, Marilyn S., & Bandeen-Roche, Karen. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607-618. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/a0015851>
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185. doi: 10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1

- Chao, Linda L., Pa, Judy, Duarte, Audrey, Schuff, Norbert, Weiner, Michael W., Kramer, Joel H., . . . Johnson, Julene K. (2009). Patterns of Cerebral Hypoperfusion in Amnesic and Dysexecutive MCI. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 245-252. doi: 10.1097/WAD.0b013e318199ff46
- Chapman, Robert M., Mapstone, Mark, McCrary, John W., Gardner, Margaret N., Porsteinsson, Anton, Sandoval, Tiffany C., . . . Reilly, Lindsey A. (2011). Predicting Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using Neuropsychological Tests and Multivariate Methods. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(2), 187-199. doi: 10.1080/13803395.2010.499356
- Chen, N. C., Chang, C. C., Lin, K. N., Huang, C. W., Chang, W. N., Chang, Y. T., . . . Wang, P. N. (2013). Patterns of executive dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 25(7), 1181-1189.
- Collerton, J, Collerton, D, Yasumichi, A, Barrass, K, Eccles, M, Jagger, C, . . . Kirkwood, T. (2007). A comparison of computerized and pencil-and-paper tasks in assessing cognitive function in community-dwelling older people in the Newcastle 85+ pilot study. *Journal of American Geriatric Society*, 55, 1630 - 1635.
- Collie, A, Maruff, P, Darby, DG, & McStephen, M. (2003). The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 419 - 428.
- Cummings, Jeffrey. (2012). Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimer's Research and Therapy*, 4, 35. doi: doi:10.1186/alzrt138
- Czaja, S.J., Charness, N., Fisk, A.D., Hertzog, C., Nair, S.N., Rogers, W.A., & Sharit, J. (2006). Factors predicting the use of technology: findings from the Center for Research and Education on Aging and Technology Enhancement (CREATE). *Psychology and aging*, 21(2), 333.
- Darby, DG, Fredrickson, J, Pietrzak, RH, Maruff, P, Woodward, M, & Brodtmann, A. (2014). Reliability and usability of an internet-based computerized cognitive testing battery in community-dwelling older people. *Computers in Human Behavior*, 30, 199-205.

de Jager, Celeste A., Schrijnemaekers, Anne-Claire M. C., Honey, Thurza E. M., & Budge, Marc M. (2009). Detection of MCI in the clinic: evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE. *Age and Ageing*, 38(4), 455-460. doi: 10.1093/ageing/afp068

De Rotrou, Jocelyne, Forette, Françoise, Hervy, Marie Pierre, Tortrat, Daniele, Fermanian, Jacques, Boudou, Marie-Renee, & Boller, François. (1991). The cognitive efficiency profile: Description and validation in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(7), 501-509. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.930060706>

de Rotrou, Jocelyne, Wu, Ya-Huei, Mabire, Jean-Bernard, Moulin, Florence, de Jong, Laura W, Rigaud, Anne-Sophie, . . . Vidal, Jean-Sébastien. (2013). Does Cognitive Function Increase over Time in the Healthy Elderly? *PLoS One*, 8(11), e78646.

de Souza, L. C., Sarazin, M., Uspenskaya, O., Habert, M. O., Lamari, F., Lehericy, S., & Dubois, B. (2012). Les marqueurs de la maladie d'Alzheimer prodromale. *Revue Neurologique*, 168(11), 815-824. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.005>

Delano-Wood, Lisa, Bondi, Mark W., Sacco, Joshua, Abeles, Norm, Jak, Amy J., Libon, David J., & Bozoki, Andrea. (2009). Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(06), 906-914. doi: 10.1017/S1355617709990257

Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. . (2001). *The Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Doniger, Glen M., Jo, Mi-Yeoung, Simon, Ely S., & Crystal, Howard A. (2009). Computerized Cognitive Assessment of Mild Cognitive Impairment in Urban African Americans. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 24(5), 396-403. doi: 10.1177/1533317509342982

Doniger, Glen M., Zucker, David M, Schweiger, Avraham, Dwolatzky, Tzvi, Chertkow, Howard, Crystal, Howard, & Simon, Ely S. (2005). Towards practical cognitive assessment for detection of early dementia: a 30-minute computerized battery discriminates as well as longer testing. *Current Alzheimer Research*, 2(2), 117-124.

- Drapeau, Claire Enea, Bastien-Toniazzo, Mireille, Rous, Cecile, & Carlier, Michele. (2007). Nonequivalence of computerized and paper-and-pencil versions of trail making test. *Perceptual and Motor Skills*, 104(3), 785-791. doi: 10.2466/pms.104.3.785-791
- Dubois, Bruno, & Albert, Martin L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology*, 3(4), 246-248. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Dubois, Bruno, Feldman, Howard H, Jacova, Claudia, DeKosky, Steven T, Barberger-Gateau, Pascale, Cummings, Jeffrey, . . . Jicha, Gregory. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Dubois, Bruno, Feldman, Howard H., Jacova, Claudia, Cummings, Jeffrey L., DeKosky, Steven T., Barberger-Gateau, Pascale, . . . Scheltens, Philip. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dubois, Bruno, Feldman, Howard H., Jacova, Claudia, Hampel, Harald, Molinuevo, José Luis, Blennow, Kaj, . . . Cummings, Jeffrey L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614-629. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70090-0
- Dwolatzky, Tzvi, Dimant, Luba, Simon, Ely S., & Doniger, Glen M. (2010). Validity of a short computerized assessment battery for moderate cognitive impairment and dementia. *International Psychogeriatrics*, 22(05), 795-803. doi: doi:10.1017/S1041610210000621
- Dwolatzky, Tzvi, Whitehead, Victor, Doniger, Glen M., Simon, Ely S., Schweiger, Avraham, Jaffe, Dena, & Chertkow, Howard. (2003). Validity of a novel computerized cognitive battery for mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*, 3, 4-4. doi: 10.1186/1471-2318-3-4
- Égerházi, Anikó, Berecz, Roland, Bartók, Enikő, & Degrell, István. (2007). Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(3), 746-751. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.01.011>

Espeland, Mark A., Katula, Jeffrey A., Rushing, Julia, Kramer, Arthur F., Jennings, Janine M., Sink, Kaycee M., . . . Group, Life Study. (2013). Performance of a computer-based assessment of cognitive function measures in two cohorts of seniors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1239-1250. doi: 10.1002/gps.3949

Ewers, Michael, Walsh, Cathal, Trojanowski, John Q., Shaw, Leslie M., Petersen, Ronald C., Jack Jr, Clifford R., . . . Hampel, Harald. (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1203-1214.e1202. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>

Fazeli, Pariya L., Ross, Lesley A., Vance, David E., & Ball, Karlene. (2013). The Relationship Between Computer Experience and Computerized Cognitive Test Performance Among Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 68(3), 337-346. doi: 10.1093/geronb/gbs071

Fillit, Howard M., Simon, Ely S., Doniger, Glen M., & Cummings, Jeffrey L. (2008). Practicality of a computerized system for cognitive assessment in the elderly. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1), 14-21. doi: 10.1016/j.jalz.2007.09.008

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. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

Fowler, Kylie S., Saling, Michael M., Conway, Elizabeth L., Semple, James M., & Louis, William J. (1995). Computerized delayed matching to sample and paired associate performance in the early detection of dementia. *Applied Neuropsychology*, 2(2), 72-78. doi: 10.1207/s15324826an0202\_4

Fredrickson, J., Maruff, P., Woodward, M., Moore, L., Fredrickson, A., Sach, J., & Darby, D. (2010). Evaluation of the Usability of a Brief Computerized Cognitive Screening Test in Older People for Epidemiological Studies. *Neuroepidemiology*, 34(2), 65-75.

Ganguli, M., Snitz, B. E., Saxton, J. A., & et al. (2011). Outcomes of mild cognitive impairment by definition: A population study. *Archives of Neurology*, 68(6), 761-767. doi: 10.1001/archneurol.2011.101

- García-Herranz, Sara, Díaz-Mardomingo, M. Carmen, & Peraita, Herminia. (2015). Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology*. doi: 10.1111/jnp.12067
- Gershon, Richard C, Cella, David, Fox, Nathan A, Havlik, Richard J, Hendrie, Hugh C, & Wagster, Molly V. (2010). Assessment of neurological and behavioural function: the NIH Toolbox. *The Lancet Neurology*, 9(2), 138-139.
- Gindrat, Anne-Dominique, Chytiris, Magali, Balerna, Myriam, Rouiller, Eric M, & Ghosh, Arko. (2015). Use-Dependent Cortical Processing from Fingertips in Touchscreen Phone Users. *Current Biology*, 25(1), 109-116. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.11.026>
- Gomar, J. J., Bobes-Bascaran, M. T., Conejero-Goldberg, C., Davies, P., Goldberg, T. E., & Initiative, Alzheimer's Disease Neuroimaging. (2011). UTility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to alzheimer disease in patients in the alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(9), 961-969. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.96
- Gombault, Vincent. (2013). L'internet de plus en plus prisé, l'internaute de plus en plus mobile: Conditions de vie des ménages, Insee.
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S. H., & et al. (2004). MIld cognitive impairment can be distinguished from alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61(1), 59-66. doi: 10.1001/archneur.61.1.59
- Gualtieri, C. Thomas, & Johnson, Lynda G. (2005). Neurocognitive testing supports a broader concept of mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 20(6), 359-366. doi: 10.1177/153331750502000607
- Gualtieri, C. Thomas, & Johnson, Lynda G. (2006). Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 623-643. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.007>
- Halter, C. (1958). *Test d'attention: K-T: manuel*. Bruxelles: EDITEST.
- Hammers, Dustin, Spurgeon, Elizabeth, Ryan, Kelly, Persad, Carol, Barbas, Nancy, Heidebrink, Judith, . . . Giordani, Bruno. (2012). Validity of a Brief Computerized Cognitive

Screening Test in Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(2), 89-99. doi: 10.1177/0891988712447894

Hammers, Dustin, Spurgeon, Elizabeth, Ryan, Kelly, Persad, Carol, Heidebrink, Judith, Barbas, Nancy, . . . Giordani, Bruno. (2011). Reliability of Repeated Cognitive Assessment of Dementia Using a Brief Computerized Battery. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(4), 326-333. doi: 10.1177/1533317511411907

Hansen, Tor Ivar, Haferstrom, Elise Christina D., Brunner, Jan F., Lehn, Hanne, & Håberg, Asta Kristine. (2015). Initial validation of a web-based self-administered neuropsychological test battery for older adults and seniors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(6), 581-594. doi: 10.1080/13803395.2015.1038220

Hill, Emory, & Hammond, Kenric W. (2000). *The usability of multimedia automated psychological tests to screen for Alzheimer's disease*. Paper presented at the Proceedings of the AMIA Symposium.

Ivanoiu, Adrian, Adam, Stephane, Van der Linden, Martial, Salmon, Eric, Juillerat, Anne-Claude, Mulligan, Reinhild, & Seron, Xavier. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. [journal article]. *Journal of Neurology*, 252(1), 47-55. doi: 10.1007/s00415-005-0597-2

Jacqmin-Gadda, H el ene, Alperovitch, Annick, Montlahuc, Claire, Commenges, Daniel, Leffondre, Karen, Dufouil, Carole, . . . Joly, Pierre. (2013). 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. [journal article]. *European Journal of Epidemiology*, 28(6), 493-502. doi: 10.1007/s10654-013-9818-7

Jak, Amy J., Bondi, Mark W., Delano-Wood, Lisa, Wierenga, Christina, Corey-Bloom, Jody, Salmon, David P., & Delis, Dean C. (2009). Quantification of Five Neuropsychological Approaches to Defining Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-375. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>

Johns, Erin K., Phillips, Natalie A., Belleville, Sylvie, Goupil, Diane, Babins, Lennie, Kelner, Nora, . . . Chertkow, Howard. (2012). The Profile of Executive Functioning in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Disproportionate Deficits in Inhibitory Control. *Journal of the*

*International Neuropsychological Society*, 18(3), 541-555. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617712000069>

Johnson, JuleneK, Gross, AldenL, Pa, Judy, McLaren, DonaldG, Park, LovinglyQuitania, & Manly, JenniferJ. (2012). Longitudinal change in neuropsychological performance using latent growth models: a study of mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 6(4), 540-550. doi: 10.1007/s11682-012-9161-8

Junkkila, J., Oja, S., Laine, M., & Karrasch, M. (2012). Applicability of the CANTAB-PAL Computerized Memory Test in Identifying Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 83-89.

Jurado, María Beatriz, & Rosselli, Mónica. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213-233. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>

Kaye, Jeffrey, Mattek, Nora, Dodge, Hiroko H., Campbell, Ian, Hayes, Tamara, Austin, Daniel, . . . Pavel, Michael. (2014). Unobtrusive measurement of daily computer use to detect mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 10-17. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.011

Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Jeandel, C., Ferry, M., Andreeva, V., Amieva, H., . . . Galan, P. (2011). French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(3), 892-899.

Kesse-Guyot, Emmanuelle, Amieva, Hélène, Castetbon, Katia, Henegar, Adina, Ferry, Monique, Jeandel, Claude, . . . Group, the SU.VI.MAX 2 Research. (2011). Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(1), 200-210. doi: 10.3945/ajcn.2010.29761

Kesse-Guyot, Emmanuelle, Charreire, Hélène, Andreeva, Valentina A., Touvier, Mathilde, Hercberg, Serge, Galan, Pilar, & Oppert, Jean-Michel. (2012). Cross-Sectional and



Longitudinal Associations of Different Sedentary Behaviors with Cognitive Performance in Older Adults. *PLoS One*, 7(10), e47831. doi: 10.1371/journal.pone.0047831

Kim, Hyun Jung, Baek, Min Jae, & Kim, SangYun. (2014). Alternative Type of the Trail Making Test in Nonnative English-Speakers: The Trail Making Test-Black & White. *PLoS One*, 9(2), e89078. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089078>

Klekociuk, S. Z., Summers, J. J., Vickers, J. C., & Summers, M. J. (2014). Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: the importance of comprehensive neuropsychological assessment. *European Journal of Neurology*, 21(10), 1330-e1383. doi: 10.1111/ene.12488

Koski, L., Brouillette, M. J., Lalonde, R., Hello, B., Wong, E., Tsuchida, A., & Fellows, L. K. (2011). Computerized testing augments pencil-and-paper tasks in measuring HIV-associated mild cognitive impairment. *HIV Medicine*, 12(8), 472-480. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00910.x

Kozauer, Nicholas, & Katz, Russell. (2013). Regulatory Innovation and Drug Development for Early-Stage Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 368(13), 1169-1171. doi: doi:10.1056/NEJMp1302513

Kuzmickienė, Jurgita, & Kaubrys, Gintaras. (2015). Selective Ability of Some CANTAB Battery Test Measures to Detect Cognitive Response to a Single Dose of Donepezil in Alzheimer Disease. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 21, 2572-2582. doi: 10.12659/msm.895381

Lechevalier, Bernard, Eustache, Francis, & Viader, Fausto. (1995). *Perception et agnosies: Séminaire Jean-Louis Signoret*. De Boeck Supérieur.

Lenahan, Megan E., Summers, Mathew J., Saunders, Nichole L., Summers, Jeffery J., & Vickers, James C. (2015). Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) Distinguish Between Cognitive Domains in Healthy Older Adults? *Assessment*. doi: 10.1177/1073191115581474

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 Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66(2), 177-183. doi: 10.1136/jnnp.66.2.177

Lezak, M.D. (1983). *Neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.

Lim, YY, Ellis, KA, Harrington, K, Ames, D, Martins, RN, Masters, CL, & AIBL, RG. (2012). Use of the CogState Brief Battery in the assessment of Alzheimer's disease related cognitive impairment in the Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle (AIBL) study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(4), 345 - 358.

Makizako, Hyuma, Shimada, Hiroyuki, Park, Hyuntae, Yoshida, Daisuke, Uemura, Kazuki, Tsutsumimoto, Kota, & Suzuki, Takao. (2013). Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: Test–retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatrics & gerontology international*.

Maruff, Paul, Lim, Yen, Darby, David, Ellis, Kathryn, Pietrzak, Robert, Snyder, Peter, . . . Group, for the AIBL Research. (2013). Clinical utility of the cogstate brief battery in identifying cognitive impairment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Psychology*, 1(1), 30.

McKhann, Guy M., Drachman, David, Folstein, Marshall, Katzman, Robert, Price, Donald, & Stadlan, Emanuel 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>

McKhann, Guy M., Knopman, DS, Chertkow, H, Hyman, BT, Jack, CRJ, Kawas, CH, & Phelps, CH. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263 - 269.

Memória, Cláudia M., Yassuda, Mônica S., Nakano, Eduardo Y., & Forlenza, Orestes V. (2014). Contributions of the Computer-Administered Neuropsychological Screen for Mild Cognitive Impairment (CANS-MCI) for the diagnosis of MCI in Brazil. *International Psychogeriatrics*, 26(09), 1483-1491. doi: doi:10.1017/S1041610214000726

Mielke, Michelle M., Machulda, Mary M., Hagen, Clinton E., Edwards, Kelly K., Roberts, Rosebud O., Pankratz, V. Shane, . . . Petersen, Ronald C. (2015). Performance of the CogState computerized battery in the Mayo Clinic Study on Aging. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(11), 1367-1376. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.01.008>

Mielke, Michelle M., Weigand, Stephen D., Wiste, Heather J., Vemuri, Prashanthi, Machulda, Mary M., Knopman, Davis S., . . . Petersen, Ronald C. (2014). Independent comparison of CogState computerized testing and a standard cognitive battery with neuroimaging. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(6), 779-789. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.09.001>

Mioshi, Eneida, Dawson, Kate, Mitchell, Joanna, Arnold, Robert, & Hodges, John R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(11), 1078-1085. doi: 10.1002/gps.1610

Muñoz-Neira, C., López, O. L., Riveros, R., Núñez-Huasaf, J., Flores, P., & Slachevsky, A. (2012). The Technology – Activities of Daily Living Questionnaire: A Version with a Technology-Related Subscale. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *33*(6), 361-371.

Neveu, Franck. (2011). *Dictionnaire des sciences du langage*: Armand Colin.

Nielsen, Jakob. (1993). *Usability Engineering*. Boston: Academic Press.

Oosterhuis, Hannah E. M., van der Ark, L. Andries, & Sijtsma, Klaas. (2016). Sample Size Requirements for Traditional and Regression-Based Norms. *Assessment*, *23*(2), 191-202. doi: 10.1177/1073191115580638

Oosterman, Joukje M., Molenveld, Meike, Olde Rikkert, Marcel G. M., & Kessels, Roy P. C. (2010). Diagnostic utility of the Key Search Test as a measure of executive functions. *Psychogeriatrics*, *10*(4), 173-178. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-8301.2010.00337.x>

Palmer, Katie, Bäckman, Lars, Winblad, Bengt, & Fratiglioni, Laura. (2008). Mild Cognitive Impairment in the General Population: Occurrence and Progression to Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*(7), 603-611. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181753a64>

- Parsey, Carolyn M., & Schmitter-Edgecombe, Maureen. (2013). Applications of Technology in Neuropsychological Assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(8), 1328-1361. doi: 10.1080/13854046.2013.834971
- Perry, Richard J., & Hodges, John R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122(3), 383-404.
- Perry, Richard J., Watson, Peter, & Hodges, John R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38(3), 252-271. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00079-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00079-2)
- Petersen, Ronald C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, Ronald C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. doi: 10.1111/joim.12190
- Petersen, Ronald C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58. doi: 10.1001/archneur.58.12.1985
- Petersen, Ronald C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Petersen, Ronald C., Smith, Glenn E., Waring, Stephen C., Ivnik, Robert J., Kokmen, Emre, & Tangalos, Eric G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(SupplementS1), 65-69. doi: doi:10.1017/S1041610297004717
- Piéron, H. (1952). Méthodes expérimentales. Psychométrie. In P. Pichot, Piéron, H., Faverge, J. M., & Stoetzel, J. (Ed.), *Traité de Psychologie Appliquée: Méthodologie psychotechnique* (pp. 123-242). Paris: Presse Universitaire de France.
- Rasquin, S. M. C., Lodder, J., Visser, P. J., Lousberg, R., & Verhey, F. R. J. (2005). Predictive Accuracy of MCI Subtypes for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia in

Subjects with Mild Cognitive Impairment: A 2-Year Follow-Up Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(2-3), 113-119.

Reisberg, Barry, Ferris, Steven H., de Leon, Mony J., Franssen, Elia Sinaiko Emile, Kluger, Alan, Mir, Pervez, . . . Cohen, Jacob. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101-114. doi: 10.1002/ddr.430150203

Reitan, R. M. . (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.

Rey, André. (1964). *L'examen clinique en psychologie* Paris: Presses Universitaires de France.

Ritchie, Karen, & Touchon, Jacques. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *The Lancet*, 355(9199), 225-228. doi: 10.1016/s0140-6736(99)06155-3

Robbins, Trevor W., James, Merle, Owen, Adrian M., Sahakian, Barbara J., Lawrence, Andrew D., McInnes, Lynn, & Rabbitt, Patrick M.A. (1998). A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(05), 474-490. doi: doi:null

Robbins, Trevor W., James, Merle, Owen, Adrian M., Sahakian, Barbara J., McInnes, Lynn, & Rabbitt, Patrick M.A. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(5), 266-281.

Roberts, Rosebud O., Knopman, David S., Mielke, Michelle M., Cha, Ruth H., Pankratz, V. Shane, Christianson, Teresa J.H., . . . Petersen, Ronald C. (2014). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, 82(4), 317-325. doi: 10.1212/wnl.0000000000000055

Royall, Donald R., Lauterbach, Edward C., Cummings, Jeffrey L., Reeve, Allison, Rummans, Teresa A., Kaufer, Daniel I., . . . Coffey, C. Edward. (2002). Executive Control Function: A

Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research. A Report From the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(4), 377-405. doi: doi:10.1176/jnp.14.4.377

Rozzini, Luca, Chilovi, Barbara Vicini, Conti, Marta, Bertoletti, Erik, Delrio, Ilenia, Trabucchi, Marco, & Padovani, Alessandro. (2007). Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1217-1222. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1816>

Sala, Sergio Della, Laiacona, Marcella, Spinnler, Hans, & Ubezio, Chiara. (1992). A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22(04), 885-901. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1017/S0033291700038460>

Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., . . . Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867. doi: 10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7

Saunders, N. L., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 25. doi: 10.1037/a0021134

Saxton, Judith, Morrow, Lisa, Eschman, Amy, Archer, Gretchen, Luther, James, & Zuccolotto, Anthony. (2009). Computer assessment of mild cognitive impairment. *Postgraduate Medicine*, 121(2), 177-185.

Schneider, Julie A., Arvanitakis, Zoe, Leurgans, Sue E., & Bennett, David A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 66(2), 200-208. doi: 10.1002/ana.21706

Seelye, Adriana, Hagler, Stuart, Mattek, Nora, Howieson, Diane B., Wild, Katherine, Dodge, Hiroko H., & Kaye, Jeffrey A. (2015). Computer mouse movement patterns: A potential marker of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(4), 472-480. doi: 10.1016/j.dadm.2015.09.006

- Silbert, Lisa C., Dodge, Hiroko H., Lahna, David, Promjunyakul, Nutta-on, Austin, Daniel, Mattek, Nora, . . . Kaye, Jeffrey A. (2016). Less Daily Computer Use is Related to Smaller Hippocampal Volumes in Cognitively Intact Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(2), 713-717. doi: 10.3233/jad-160079
- Silverberg, Nina B., Ryan, Laurie M., Carrillo, Maria C., Sperling, Reisa, Petersen, Ronald C., Posner, Holly B., . . . Ferman, Tanis J. (2011). Assessment of cognition in early dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), e60-e76. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.001>
- Sperling, Reisa A., Aisen, Paul S., Beckett, Laurel A., Bennett, David A., Craft, Suzanne, Fagan, Anne M., . . . Phelps, Creighton H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Stern, Yaakov. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70191-6
- Stuss, D.T., Alexander, M. P., Floden, D., Binns, M. A., Levine, B., McIntosh, A. R., . . . Hevenor, S. J. (2002). Fractionalization and localization of distinct frontal lobe processes: Evidence from focal lesions in humans. In D.T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe functions* (pp. 392-407). New York: Oxford University Press.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven.
- Summers, Mathew J., & Saunders, Nichole L. J. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26(4), 498-508. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/a0028576>
- Tabert, Matthias H., Manly, Jennifer J., Liu, Xinhua, & et al. (2006). NEuropsychological prediction of conversion to alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.916
- Tarnanas, Ioannis, Papagiannopoulos, Sotirios, Kazis, Dimitris, Wiederhold, Mark, Widerhold, Brenda, & Tsolaki, Magda. (2015). Reliability of a novel serious game using

dual-task gait profiles to early characterize aMCI. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 50. doi: 10.3389/fnagi.2015.00050

Tarnanas, Ioannis, Schlee, Winfried, Tsolaki, Magda, Müri, René, Mosimann, Urs, & Nef, Tobias. (2013). Ecological Validity of Virtual Reality Daily Living Activities Screening for Early Dementia: Longitudinal Study. *JMIR Serious Games*, 1(1), e1. doi: 10.2196/games.2778

Tarnanas, Ioannis, Tsolaki, Anthoula, Wiederhold, Mark, Wiederhold, Brenda, & Tsolaki, Magda. (2015). Five-year biomarker progression variability for Alzheimer's disease dementia prediction: Can a complex instrumental activities of daily living marker fill in the gaps? *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(4), 521-532. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2015.10.005>

Tarnanas, Ioannis, Tsolaki, Magda, Nef, Tobias, M. Müri, René, & Mosimann, Urs P. (2014). Can a novel computerized cognitive screening test provide additional information for early detection of Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 790-798. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.002>

Thompson, Paul M., Hayashi, Kiralee M., Dutton, Rebecca A., Chiang, Ming-Chang, Leow, Alex D., Sowell, Elizabeth R., . . . Toga, Arthur W. (2007). Tracking Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 183-214. doi: 10.1196/annals.1379.017

Tierney, Mary C., & Lerner, Miriam A. (2010). Computerized Cognitive Assessment in Primary Care to Identify Patients with Suspected Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(3), 823-832. doi: 10.3233/jad-2010-091672

Tierney, Mary C., Naglie, Gary, Upshur, Ross, Moineddin, Rahim, Charles, Jocelyn, & Liisa Jaakkimainen, R. (2014). Feasibility and Validity of the Self-administered Computerized Assessment of Mild Cognitive Impairment With Older Primary Care Patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(4), 311-319.

Tornatore, Jane B, Hill, Emory, Laboff, Jo Anne, & McGann, Mary E. (2005). Self-administered screening for mild cognitive impairment: initial validation of a computerized test battery. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(1), 98.



Trustram Eve, Catharine, & de Jager, Celeste A. (2014). Piloting and validation of a novel self-administered online cognitive screening tool in normal older persons: the Cognitive Function Test. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(2), 198-206. doi: 10.1002/gps.3993

Tun, Patricia A., & Lachman, Margie E. (2010). The association between computer use and cognition across adulthood: Use it so you won't lose it? *Psychology and Aging*, 25(3), 560-568.

Tuokko, Holly A, & McDowell, Ian. (2006). An overview of mild cognitive impairment. In Holly A Tuokko & David F Hultsch (Eds.), *Mild Cognitive Impairment: International Perspectives* (pp. 3-28). New York: Taylor and Francis.

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., et les membres du GREMEM. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Linden, Adam, S., Agniel, A. et les membres du GREMEM (Ed.), *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (pp. 25-47). Marseille: Solal.

Vataja, R., Pohjasvaara, T., Mäntylä, R., Ylikoski, R., Leppävuori, A., Leskelä, M., . . . Erkinjuntti, T. (2003). MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*, 10(6), 625-631. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00676.x

Vos, Stephanie J.B., van Rossum, Ineke A., Verhey, Frans, Knol, Dirk L., Soininen, Hilikka, Wahlund, Lars-Olof, . . . Visser, Pieter Jelle. (2013). Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology*, 80(12), 1124-1132. doi: 10.1212/WNL.0b013e318288690c

Vos, Stephanie J.B., Verhey, Frans, Frölich, Lutz, Kornhuber, Johannes, Wiltfang, Jens, Maier, Wolfgang, . . . Visser, Pieter Jelle. (2015). *Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage.*

Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320-332.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale -Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Weiner, Michael W., Veitch, Dallas P., Aisen, Paul S., Beckett, Laurel A., Cairns, Nigel J., Cedarbaum, Jesse, . . . Trojanowski, John Q. (2015). Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(7), 865-884. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.005>

Weintraub, Sandra, Wicklund, Alissa H., & Salmon, David P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(4). doi: 10.1101/cshperspect.a006171

Wild, Katherine, Howieson, Diane, Webbe, Frank, Seelye, Adriana, & Kaye, Jeffrey. (2008). Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, *4*(6), 428-437. doi: 10.1016/j.jalz.2008.07.003

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

World Health Organization. (1992). *International Classification of Diseases. 10th revision*. Geneva, Switzerland.

Wu, Ya-Huei, de Rotrou, Jocelyne, Vidal, Jean-Sébastien, Jeandel, Claude, Rigaud, Anne-Sophie, Kesse-Guyot, Emmanuelle, & Hanon, Olivier. (2013). The K-T cancellation test in the older adults: Normative data and construct validity. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *20*(4), 429-442. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2012.727975>

Zachary, Robert A., & Gorsuch, Richard L. (1985). Continuous norming: Implications for the WAIS-R. *Journal of Clinical Psychology*, *41*(1), 86-94. doi: 10.1002/1097-4679(198501)41:1<86::aid-jclp2270410115>3.0.co;2-w

Zelazo, Philip David, Anderson, Jacob E., Richler, Jennifer, Wallner-Allen, Kathleen, Beaumont, Jennifer L., Conway, Kevin P., . . . Weintraub, Sandra. (2014). NIH Toolbox Cognition Battery (CB): Validation of Executive Function Measures in Adults. *Journal of the*

*International Neuropsychological Society*, 20(06), 620-629. doi:  
doi:10.1017/S1355617714000472

Zheng, Dongming, Dong, Xiaoyu, Sun, Hongzan, Xu, Yongchuan, Ma, Ying, & Wang, Xiaoming. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, 12(1), 138.

Zheng, Dongming, Sun, Hongzan, Dong, Xiaoyu, Liu, Baiwei, Xu, Yongchuan, Chen, Sipan, . . . Wang, Xiaoming. (2014). Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 548-555. doi:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.007>

Zygouris, Stelios, & Tsolaki, Magda. (2015). Computerized Cognitive Testing for Older Adults: A Review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 30(1), 13-28. doi: 10.1177/1533317514522852

## 5 LISTE DE PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LE SUJET DE THESE

## Avant la thèse

1. **Wu, Ya-Huei**, de Rotrou, Jocelyne, Vidal, Jean-Sébastien, Jeandel, Claude, Rigaud, Anne-Sophie, Kesse-Guyot, Emmanuelle, & Hanon, Olivier. (2013). The K-T cancellation test in the older adults: Normative data and construct validity. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 20(4), 429-442. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2012.727975>

## Pendant la thèse

2. **Wu, Ya-Huei**, Vidal, Jean-Sébastien, de Rotrou, Jocelyne, Sikkes, Sietske A. M., Rigaud, Anne-Sophie, & Plichart, Matthieu. (2015). A Tablet-PC-Based Cancellation Test Assessing Executive Functions in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1154-1161. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2015.05.012>
3. **Wu, Ya-Huei**, de Rotrou, Jocelyne, Sikkes, Sietske A. M., Rigaud, Anne-Sophie, & Plichart, Matthieu. (2016). Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38 (10), 1094-1102. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2016.1196164>
4. **Wu, Ya-Huei**, Vidal, Jean-Sébastien, de Rotrou, Jocelyne, Sikkes, Sietske A. M., Rigaud, Anne-Sophie, & Plichart, Matthieu. (soumis). Can a tablet-based cancellation test identify cognitive impairment in older adults? *Journal of Alzheimer's Disease*