



**HAL**  
open science

# Exploration de la capacité de prise de décision relative au choix du lieu de vie des patients âgés présentant des troubles neurocognitifs type maladie d'Alzheimer

Thomas Tannou

► **To cite this version:**

Thomas Tannou. Exploration de la capacité de prise de décision relative au choix du lieu de vie des patients âgés présentant des troubles neurocognitifs type maladie d'Alzheimer. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Bourgogne Franche-Comté, 2021. Français. NNT: 2021UBFCE014. tel-03645420

**HAL Id: tel-03645420**

**<https://theses.hal.science/tel-03645420>**

Submitted on 19 Apr 2022

**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.

**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

**PREPAREE A L'UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE**

Ecole doctorale Environnements-santé

Doctorat de neurosciences

Par

Monsieur Thomas TANNOU

Exploration de la capacité de prise de décision relative au choix du lieu de vie des patients âgés présentant des troubles neurocognitifs type maladie d'Alzheimer

Thèse présentée et soutenue à Besançon, le 26 Novembre 2021

Composition du Jury :

Monsieur	MOULIN Thierry	PU-PH, Université de Franche-Comté	Président
Madame	BONIN-GUILLAUME Sylvie	PU-PH, Aix Marseille Université	Rapporteuse
Madame	LE FRIANT Martine	PU, Université d'Avignon	Rapporteuse
Monsieur	HAFFEN Emmanuel	PU-PH, Université de Franche-Comté	Examineur
Madame	CARVALLO Sarah	PU, Université de Franche-Comté	Examinatrice
Monsieur	GZIL Fabrice	Université de Paris Saclay	Examineur
Monsieur	JOUBERT Sven	Professeur, Université de Montréal	Examineur
Monsieur	AUBRY Régis	PA-PH, Université de Franche-Comté	Directeur de thèse

**Titre :** Exploration de la capacité de prise de décision relative au choix du lieu de vie des patients âgés présentant des troubles neurocognitifs type maladie d'Alzheimer

**Mots clés :** Prise de décision ; Neurosciences ; IRM fonctionnelle ; Alzheimer ; Lieu de vie ; Ethique

**Résumé :** La prise de décision est un processus complexe qui conduit à l'élaboration d'un choix. Ce processus mobilise de nombreuses fonctions cognitives. Or, en cas de survenue d'une maladie neurodégénérative type maladie d'Alzheimer ou apparentée, ces fonctions sont altérées. Pourtant, c'est à ce stade que se posent, du fait de l'impact fonctionnel des troubles, les décisions les plus complexes, comme celles associées au choix du lieu de vie. Dans certaines situations, il est nécessaire de recourir à une expertise de l'aptitude décisionnelle. Néanmoins, aujourd'hui, les moyens pour évaluer cette aptitude sont limités. L'usage de techniques de neuro-imagerie fonctionnelle peut alors être une aide à l'évaluation des capacités décisionnelles résiduelles.

Notre travail de thèse repose donc d'abord sur une analyse de la littérature qui décrit les modifications fonctionnelles des processus de prise de décision au cours du vieillissement. Cette analyse est complétée d'un deuxième article qui, sous forme d'une méta-analyse, décrit les modifications structurelles connues en IRM fonctionnelle lors de prises de décisions risquées dans le vieillissement. A partir de ces données connues de la littérature, nous proposons, dans un 3e article, un protocole innovant visant à explorer le bénéfice de la neuro-imagerie par IRM fonctionnelle comme aide à l'évaluation de la capacité décisionnelle auprès de personnes âgées présentant un trouble neurocognitif. Enfin, dans un dernier article, nous présentons les premiers résultats, sous forme de preuve de concept. Au terme de notre travail de thèse, nous avons éclairé, par un protocole innovant, la complexité de l'évaluation de la capacité de prise de décision. Ce travail aura démontré l'intérêt potentiel de l'usage de l'IRM fonctionnelle comme un outil, en appui de l'évaluation de situations complexes. Néanmoins, de tels outils ne peuvent se substituer à l'évaluation globale, centrée sur le dialogue avec la personne âgée, pour accompagner un projet de vie.

**Title :** Exploration of decision-making capacity of older patients with neurocognitive disorders like Alzheimer disease, a specific focus on choice of place of residence.

**Keywords :** Decision making; Neuroscience; Functional MRI; Alzheimer; Aging in place; Ethics

**Abstract :** Decision-making is a complex process that leads to the elaboration of a choice. This process mobilises many cognitive functions. However, in case of neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease, these functions are impaired. Nevertheless, it is at this point that the most complex decisions, such as choosing a place to live, arise due to the functional impact of the impairment. In some situations, it is necessary to have an expertise on decision-making capacity. However, today the tools to assess decision-making ability are limited. The use of functional neuroimaging techniques can be an aid to the evaluation of residual decision-making capacity.

Our thesis is based on a review of the literature describing the functional changes in decision-making processes during aging. This analysis is followed by a second article which, by a meta-analysis, describes the structural changes known from functional MRI during risky decision making in aging. Based on these known data from the literature, we propose, in a third article, an innovative protocol to explore the benefit of neuroimaging by functional MRI as a tool for assessing the decision-making capacity of older people with neurocognitive disorders. The proof of concept data are finally presented in a fourth article.

At the end of our thesis we have shown, by an innovative approach, the complexity of the evaluation of decision making capacity. This work has demonstrated the potential value of using functional MRI as a tool to support the assessment of decision-making in complex situations. Nevertheless, such tools cannot replace the global evaluation, centred on the dialogue with the older person, to support a life project.

Cette thèse s'appuie sur les articles suivants :

- **Tannou, T.**, Koeberlé, S., Aubry, R., Haffen E. *How does decisional capacity evolve with normal cognitive aging: systematic review of the literature*. Eur Geriatr Med 11, 117–129 (2020). <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00251-8>
- **Tannou T.**; Magnin E. ; Comte A. ; Aubry R., Joubert S. ; *Neural Activation in Risky Decision-Making Tasks in Healthy Older Adults: A Meta-Analysis of fMRI Data* – Brain Sciences (2021), 11, 1043; <https://doi.org/10.3390/brainsci11081043>
- **Tannou T**, Godard-Marceau A, Joubert S., Daneault S, Kergoat M-J, Magnin E, Comte A, Gabriel D, Vidal C, Pazart L, Aubry R; Added value of functional neuroimaging to assess decision-making capacity of older adults with neurocognitive disorders: protocol for prospective, monocentric single-arm study (IMAGISION) – BMJ Open In Press (2021) - <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053549>
- **Tannou T**, Functional MRI to Assess Decision-Making Capacity of Older Adults With Dementia: A Proof of Concept Study, Innovation in Aging (2021), Volume 5, Issue Supplement 1, Page 509, <https://doi.org/10.1093/geroni/igab046.1954>

Dans le temps de rédaction de cette thèse, les articles suivants ont été publiés :

- Jeanvoine H and Labriffe M, **Tannou T**, Navasiolava N, Ter Minassian A., Girot J.-B., Leiber L.-M., Custaud M.-A., Annweiler C. and Dinomais M. *Specific age-correlated activation of top hierarchical motor control areas during gait-like plantar stimulation: an fMRI study* – Human Brain Mapping (2021) – <https://doi.org/10.1002/hbm.25691>
- **Tannou T.**; Menand E; Berthou Contreras J.; Bouvier Slekovec C.; Fagnoni P.; Daucourt V.; Jarno P. ; Somme D.; Corvol A. sous l'égide du groupe gériatrique français Choosing Wisely Geriatric de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) - *Choosing Wisely in geriatric care: first results of a french cross-regional campaign* – BMC Geriatrics (2021) – BMC Geriatr 21, 705 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02619-7>
- Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart J-B, Charenton-Blavignac M, ... **Tannou T** and Laroche M-L. *REview of potentially inappropriate MEDication prescribing in Seniors (REMEDIeS): French implicit and explicit criteria* - European Journal of Clinical Pharmacology (2021) – <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6>
- Gilis M, Chagrot N, Koeberle S, **Tannou T**, Brunel AS, Chirouze C, Bouiller K, *Older adults with SARS-CoV2 infection: Utility of the Clinical Frailty Scale to predict mortality* - Journal of Medical Virology (2021) - <https://doi.org/10.1002/jmv.26766>
- Trimaille H., Mathieu-Nicot F., Cornet C., **Tannou T**, Cretin E., Koeberle S., Aubry R., *Trajectoires de personnes âgées hospitalisées de façon non pertinente*. Gerontologie et Société – n°63 – DOI: <http://doi.org/10.3917/g1.163.0047>
- **Tannou T**, et al. *Investigation of opposition to diagnostic or therapeutic procedures in older people hospitalised in acute geriatric services: the OPTAH pilot study protocol* – PAFS (2020) – <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00742-7> .
- Piccoli M and **Tannou T**, Hernandorena I, Koeberle S., *Une approche éthique de la question du confinement des personnes âgées en contexte de pandémie COVID-19 : la prévention des fragilités face au risque de vulnérabilité* - Ethics, Medicine and Public Health (2020) – DOI : <http://doi.org/10.1016/j.jemep.2020.100539>
- Koeberle S and **Tannou T**, Bouiller K, Becoulet N, Outrey J, Chirouze C, Aubry R, *COVID 19 outbreak - organisation of a geriatric assessment and coordination unit. A French example* – Age and Ageing (2020) - <http://doi.org/10.1093/ageing/afaa092>
- **Tannou T.**, M. Hof Demont, R. Aubry. *Est-ce que l'opposition aux soins manifestée par une personne âgée présentant des troubles neurocognitifs constitue un refus de soin ?* Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement 17, 291-298 (2019), <http://doi.org/10.1684/pnv.2019.0812>

- **Tannou T**, Koeberle S, Aubry R, Manckoundia P, *Multifactorial immunodeficiency in frail elderly patients: Contributing factors and management*. Med Mal Volume 49, Issue 3, Pages 167-172, <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.012>

Dans le temps de rédaction de cette thèse, les articles suivants ont été acceptés sous réserve de modifications :

- **Tannou T**, Lihoreau T, Gagnon-Roy M, Grondin M, Bier N, *Effectiveness of Smart living environments to support older adults to age in place in their community: An umbrella review protocol – BMJ Open (2021) accepted under minor modifications*

*A Charlotte,  
A Pierre & Mathilde.*

*« La liberté est choix. »*

*- Jean-Paul Sartre*

## Remerciements au jury

Aux membres de mon jury de thèse de *Philosophiæ doctor*, Chers Maîtres, vous me faites l'honneur de juger ce travail, je souhaite vous en témoigner ma profonde reconnaissance.

**Professeur Moulin**, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre regard, comme neurologue, apportera certainement une grande richesse à nos discussions. Je vous remercie aussi, en tant que Doyen de la Faculté de Médecine, pour la confiance et l'accompagnement au cours de ces années.

**Professeure Bonin-Guillaume**, vous me faites l'honneur d'être rapporteur pour cette thèse, et je vous en remercie. Votre expertise, comme gériatre, et votre investissement particulier dans la géronto-psychiatrie donneront, je n'en doute pas, lieu à de nombreux échanges. Je vous remercie, aussi, pour l'accompagnement des jeunes gériatres au sein de la SFGG et en particulier en lien avec EAMA.

**Professeure Le Friant**, c'est un honneur que de vous avoir comme rapporteur de mon travail. Cette thèse est à la croisée de la pratique médicale, des neurosciences, de l'éthique et du Droit. Votre éclairage, par votre expertise dans le champ des sciences juridiques, autant que par votre maîtrise de la complexité des sujets éthiques, nous ouvrira de nouvelles perspectives.

**Professeur Haffen**, je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de participer à ce jury. C'est à plusieurs titres que nous vous avons sollicités : comme directeur du laboratoire de Neurosciences, vous m'avez accueilli dans l'équipe, et je vous en remercie ; comme psychiatre, vous êtes particulièrement sensible à la question de la prise de décision, et votre expertise sera une richesse ; enfin, aux débuts de ces travaux, vous dirigiez le Centre d'Investigation Clinique, dont, notamment, l'axe Innovation Technologique qui a été le support de ces travaux. Vous nous avez aidé à mettre cette étude en place. Je vous en remercie, et me réjouis des perspectives et collaborations qui se poursuivront au décours de cette thèse.

**Professeure Carvallo**, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. C'est un honneur que de bénéficier de votre analyse philosophique des liens qui unissent sciences et médecine. Votre expertise de la place nécessaire de la réflexion au sein des humanités médicales a permis, lors de nos réguliers échanges sur ce projet, d'enrichir nos réflexions.

**Monsieur Gzil**, votre participation à notre jury de thèse est un honneur. Vos travaux sur les réflexions philosophiques nécessaires pour accompagner les personnes âgées atteintes d'une maladie d'Alzheimer font référence. Votre engagement, au sein de l'Espace Ethique de l'AP-HP et du CCNE, pour porter jusqu'aux cabinets ministériels des chartes éthiques repositionnant la personne âgée au cœur des démarches de soin et d'accompagnement sont des modèles. Votre regard, à l'initiation de ce projet, a permis de l'améliorer. C'est un honneur de vous présenter son évolution.

**Professeur Joubert**, c'est un privilège que d'avoir votre participation à ce jury de thèse. Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans vos précieux conseils, votre expertise neuropsychologique, et votre infinie bienveillance. Merci de votre confiance, et de m'avoir accueilli dans votre laboratoire, à Montréal. Merci pour nos échanges qui ont largement débordé le cadre professionnel. Je me réjouis de nos collaborations à venir.

**Professeur Aubry**, il n'est pas de mots assez forts pour vous exprimer mon respect et ma reconnaissance. Ce travail de thèse repose sur la conviction, partagée, de la nécessité de recentrer la pratique médicale sur le respect des personnes, quelle que soit leur vulnérabilité. Depuis 2014, nous échangeons sur ces questions. Ce manuscrit est autant l'aboutissement de ces réflexions qu'une porte ouverte sur les perspectives qu'il fait naître. Votre bienveillance et votre humanité sont des valeurs que vous avez su transmettre autant dans les questions de recherche que dans la pratique du soin et l'encadrement universitaire des étudiants. Vous avez, ainsi, su partager ces valeurs centrales que j'espère savoir transmettre à mon tour. Cette thèse se termine et une page se tourne. Elle n'est, toutefois, qu'une nouvelle opportunité de collaborations et d'échanges.

## Remerciements

Mes premiers remerciements vont à l'ensemble de l'équipe du projet IMAGISION, outre **Régis**, bien sur, déjà mentionné auparavant, je souhaite adresser mes profonds remerciements à **Lionel Pazart** pour son soutien méthodologique, et l'apprentissage qui en a découlé. Nos échanges m'ont ensuite emmené bien au-delà de ce que j'aurai imaginé, avec le projet SMART COMMUNICARE déposé en H2020. A **Aurélié Godard-Marceau**, merci pour nos nombreux échanges autour de la recherche qualitative, et la transmission de ta passion pour la sociologie. **Alexandre Comte** et **Damien Gabriel**, je vous remercie pour votre expertise, et votre passion de la neuroimagerie, que vous avez si bien su transmettre. **Eloi Magnin**, je te remercie de ta confiance, de ta vigilance, et de ton expertise neurocognitive. **Gille Chopart**, merci de tes conseils en neuropsychologie, qui ont aidé à structurer le protocole. Merci **Chrystelle Vidal** pour ton aide statistique. Merci, aussi, à **Olivier Drunat** (AP-HP), **Vincent Caradec** (Lilles) et **Magali Bonnet** (Besançon) pour leurs conseils au titre du comité scientifique d'IMAGISION. Je souhaite, par ailleurs, remercier **Charline Compagne**, doctorante qui prend la suite du projet, et **Lénaïc Ferrero**, pour son travail de Master 2 en marge de nos réflexions. Je remercie, par ailleurs, les jurys de financement du projet IMAGISION, notamment la **Fondation de l'Avenir et Harmonie Mutuelle**, l'association du **Don du Souffle** et le jury du **prix API3A du CHU de Besançon**. Je remercie aussi la **Fondation Méderic Alzheimer**, pour son soutien direct par le biais des Bourses de Thèses.

Le projet d'IMAGISION, et notamment la partie présentée dans ce manuscrit, repose sur une dynamique internationale. Il n'aurait pas eu lieu sans l'investissement de l'équipe québécoise de **l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal** et son centre de Recherche. Je remercie d'abord **Serge Daneault** de sa confiance, tu as su faire le lien et favoriser mon accueil au CRIUGM. Outre **Sven**, bien sûr, qui m'a accueilli, je remercie **Simona Brambati** pour ses conseils, et ses équipes, notamment **Bérengère Houzé**, **Christophe Bedetti** et **Melody Courson**, ainsi que l'ensemble de l'équipe de **Unité de Neuro-imagerie Fonctionnelle** du CRIUGM. Je remercie aussi les cliniciens qui se sont investis dans le projet, autant pour le recrutement que pour favoriser la réflexion, notamment **Marie-Jeanne Kergoat**, mais aussi **Juan Manuel Villalpando** et **Catherine Brodeur**. Enfin, je remercie **Manon Fleurent** et **Nadia Jaffer** pour l'aide au recrutement, et **Paulette Espinosa**, **Marianne Palumbo** et **Régine Paul** pour leur aide logistique et administrative.

Au cours de cette thèse de sciences, j'ai été accompagné par un comité scientifique de suivi de thèse incluant **Pierre Vandell** (Besançon) et **Jean-Marc Mouillie** (Angers). Nous avons eu, à ces occasions, de très riches échanges qui ont amélioré le travail. Je les en remercie.

Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe « Ethique et Progrès Médical » dirigée par Régis au sein du CIC. Nos échanges avec Aurélié, que j'ai déjà mentionnée, mais aussi avec **Hélène Trimaille**, **Aline Chassagne**, **Florence Mathieu-Nicot**, **Yoshi Sagawa**, **Justine Groperrin**, et **Simon Calla** ont été très riches et ont éclairé ma vision de la recherche qualitative et interdisciplinaire. Dans ce cadre, nous avons aussi régulièrement pu travailler avec le Pôle Gérontologique et d'Innovation (PGI), en particulier **Catherine Rauscher-Paris** et **Juliette Duraffour**, que je remercie. Enfin, je remercie **Lucas Morin**, pour ses conseils avisés et son approche méthodologique qui a changé mon regard.

Durant ces 3 années de thèse, et tandis que la question de l'optimisation du maintien à domicile se posait, est né le projet WeCARE, bientôt devenu **Smart CommuniCare**. Initialement simple tutorat d'étudiants étrangers, il est devenu un projet déposé en financement H2020, et classé 3<sup>e</sup> sur 52, éligible par le jury de la Commission Européenne. Cet incroyable projet est porté par un consortium international que j'ai l'honneur de co-dirigé avec **Nathalie Bier** (Montréal). Même si cette aventure est loin d'être terminée, je souhaite ici remercier chacun des scientifiques, industriels et professionnels croisés à cette occasion. Un merci particulier à **Thomas Lihoreau** (Besançon) pour ton aide et ton soutien. Mes remerciements vont à **Carolina Bottari** (Montréal), **Mélanie Couture** (Montréal), **Rosalie Wang** (Toronto), **Pascal Beauchesne** (Montréal), **David Bertrand** (Montréal), **Sylvain Giroud** (Sherbrooke), **Helene Pigot** (Sherbrooke), **Charles Vallerand** (Sherbrooke), **Sylvia Pelayo** (Lille), **Rodrigo Perez** (Madrid), **Xavier Ferre** (Madrid), **Antonio Cobo** (Madrid), **Yehya Mohamad** (St Augustin), **Olivier Beauchet** (Montréal), **Kristina Fiedler** (Paris) et **Karolina Mackiewicz** (Helsinki).

Mon parcours de thèse a ceci de particulier qu'il se combine à ma pratique médicale. Je souhaite donc témoigner de mes remerciements les plus sincères à l'équipe médicale avec laquelle j'ai la chance, et le privilège, de partager mes journées, mon bureau. **Séverine Koeberle**, tu gères notre équipe avec brio, portant haut nos valeurs. Je te remercie de ce que tu fais pour nous, et pour nos patients. Mes chers collègues, malgré la difficulté, parfois, de notre travail, notre équipe a toujours su s'unir et se souder pour avancer. Les contraintes imposées par ce parcours académique ont toujours été acceptées et comprises, soyez-en profondément remerciés. **Aurélien Masson-Laennec, Hiltrud Clerson, Martin Marmier, Ninon Chargot, Camille Emonin**, mais aussi, précédemment **Claire Dumas** et, plus récemment, **Marine Gilis** et **Margot Ballatore**, que j'ai eu la chance de former, je remercie chacun d'entre vous. Travailler avec vous est un plaisir autant qu'une source d'enrichissement professionnel et personnel. Néanmoins, notre accompagnement des patients ne serait rien sans **nos soignants**, investis au quotidien d'une mission noble, et difficile. J'ai un profond respect pour votre engagement dans le travail, toujours au service du patient, même lorsque les contraintes posent fondamentalement la question du sens du soin. Au quotidien, notre équipe ne pourrait fonctionner sans son **équipe administrative**. Un remerciement particulier à **Audrey Rabasse**, présente depuis les débuts de mon activité de consultation, et à **Nadine Ménard**, pour ses conseils, sa bienveillance, et son professionnalisme quotidien. Un grand merci, enfin, à tous les **étudiants, externes, internes** de notre service qui, année après année, enrichissent nos réflexions.

Outre ce cadre professionnel, ce sont grâce aux échanges amicaux avec, entre autres, **Laura et Alexandre Josuat-Vergès**, ou avec **Aurélien et Luc Perepelkine** que cette réflexion s'est construite. Luc, tu as poussé ton engagement jusqu'à lire le préambule de cette thèse avec ton regard extérieur, sois-en ici profondément remercié. Cette passion pour les lobes frontaux, je la partage aussi avec **Henry Jeanvoine, Pierre Pineau, Clément Korenbaum** et **Irène Ollivier**. Quant à la passion pour la gériatrie, je la partage aussi avec l'ensemble de l'équipe de **l'Association des Jeunes Gériatres**, merci à chacun d'entre vous pour ces moments exceptionnels.

Issu d'une **famille** extérieure au milieu académique et médical, j'espère que la lecture de cette thèse permettra à **mes parents**, mes **frères et belle-sœurs**, mes **grand-mères**, mes **oncles et tantes** et mes **cousines et cousins** de comprendre les valeurs qui m'animent. Je remercie aussi ma **belle-famille**, pour son soutien et ses encouragements.

Enfin, je souhaiterais ici remercier mes enfants, **Pierre** et **Mathilde**, pour le bonheur chaque jour de les voir grandir. Vous êtes des enfants merveilleux, et je suis fier de vous et vous aime. Concilier l'exercice médical, l'encadrement universitaire et les activités de recherche à la vie de famille est un défi quotidien. L'équilibre n'a pas toujours été simple à trouver, et pourtant, tu as toujours su être là comme il le faut, quand il le faut. Merci mon amour. Tu connais ma pudeur dans ces moments-là, surtout quand les mots ne suffisent pas pour exprimer de telles pensées. Être ton mari est mon bonheur. **Charlotte**, je t'aime.



## Table des abréviations

AD	Alzheimer Disease
ADL	Activities of Daily Living
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association ADRDA
ALE	Activation Likelihood Estimation
APA	Association Américaine de Psychiatrie
APP	Amyloid Precursor Protein
AQ-D	Anosognosia Questionnaire for Dementia
BART	Balloon Analog Risk Task
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
BREF	Batterie Rapide d'Efficence Frontale
CAM	Confusion Assessment Method
CCNE	Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences du Vivant et de la Santé.
CER	Comité d'Ethique de la Recherche
CIM	Classification Internationale des Maladies
CPP	Comité de Protection des Personnes
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation de Soins
dIPFC	Cortex PréFrontal dorsolatéral
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	ElectroEncéphaloGramme
EEG-HR	EEG-Haute-Résolution
EHPAD	Etablissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes
FAB	Frontal Assesment Battery
fMRI	Functionnal MRI
FRN	Feedback-Related Negativity
GDS	Geriatric Depression Scale
GDT	Game of Dice task
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults
HAS	Haute Autorité de Santé
IA	Inventaire Apathie
iADL	instrumental Activities of Daily Living (Activités instrumentales de la vie quotidienne)
IGT	Iowa Gambling Task
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	IRM fonctionnelle
IUGM	Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
JAT	Jugement Assessment Tool
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MAMA	Maladie d'Alzheimer et Maladie Apparentées
MCI	Mild Cognitive Impairment (ie Trouble Neurocognitif mineur)
MeSH	Medical Subject Headings
MMSE	Mini Mental Status Examination (MMSE)
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NIRS	Near-InfraRed Spectroscopy
OFC	Cortex OrbitoFrontal
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PASA	Posterior-Anterior Shift in Aging
PET-scanner	Positron Emission Tomography
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROI	Region of Interest
SEA	Social cognition and Emotional Assessment
SPCD	Syndromes psycho-comportementaux dans la Démence
TMT	Trail Making Test
TNC	Trouble NeuroCognitif
TNCM	Trouble neurocognitif majeur
UBACC	University of California, San Diego, Brief Assessment of Capacity to Consent
UNF	Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

## Table des matières

<b>1. Préambule</b> .....	16
1.1. Cadre général et historique .....	16
1.1.1. Terminologie et définitions.....	16
1.1.2. Epistémologie des troubles neurocognitifs. ....	19
1.1.3. Définition des Troubles Neurocognitifs. ....	22
1.1.4. Evolution historique du lieu de vie des personnes âgées.....	28
1.1.5. Reconnaissance de la capacité décisionnelle à travers le droit.....	33
1.2. La démarche de soins gériatriques : une approche centrée sur le patient .....	37
1.2.1. La gériatrie, spécialité transversale et pluridisciplinaire.....	37
1.2.2. Les soins centrés sur le patient.....	38
<b>2. Vieillesse et prise de décision</b> .....	40
2.1. Modalités d'évaluation de la capacité décisionnelle et ses limites .....	40
2.1.1. Quelle évaluation de l'aptitude décisionnelle en neuropsychologie ?.....	40
2.1.2. Place de la neuro-imagerie fonctionnelle .....	43
2.2. Quels sont les principales modifications relatives à la prise de décision objectivées dans le vieillissement ? Une revue de la littérature (Article 1).....	46
2.2.1. Introduction .....	47
2.2.2. Methodology.....	48
2.2.3. Results.....	49
2.2.4. Discussion.....	55
2.2.5. Conclusion.....	57
2.3. Quelles sont les structures neuronales impliquées ? Apport d'une méta-analyse en IRMf (Article 2).....	58
2.3.1. Introduction .....	59
2.3.2. Materials and Methods.....	60
2.3.3. Results.....	62
2.3.4. Discussion.....	64
2.3.5. Conclusions .....	66
2.4. Quel est l'impact des troubles neurocognitifs sur cette capacité décisionnelle ?.....	67
2.4.1. Troubles neurocognitifs et altération des fonctions neuropsychologiques .....	67
2.4.2. Troubles neurocognitifs et choix du lieu de vie .....	69
2.4.3. Nécessité d'objectiver l'aptitude décisionnelle relative au choix du lieu de vie en cas de troubles neurocognitifs .....	70
<b>3. Evaluer la capacité décisionnelle de personnes âgées avec une vulnérabilité cognitive : proposition d'un protocole innovant (Article 3)</b> .....	72
3.1. Introduction .....	73

3.2.	Method.....	74
3.2.1.	Study design .....	74
3.2.2.	Participants .....	75
3.2.3.	Test methods .....	75
3.3.	Analysis: .....	79
3.3.1.	Statistical methods description:.....	79
3.3.2.	Statistical strategy:.....	80
3.3.3.	Diagnostic Strategy Validation:.....	80
3.3.4.	Number of subjects needed:.....	80
3.3.5.	Intermediate analyses:.....	81
3.3.6.	Analysis of missing and/or incomplete data .....	81
3.3.7.	Results organization.....	81
3.3.8.	Methodology for qualitative analysis of interviews.....	81
3.3.9.	Pilot study .....	81
3.4.	Ethics and dissemination: .....	82
3.4.1.	Patient and Public Involvement .....	82
3.4.2.	Ethical issues : .....	82
3.4.3.	Dissemination: .....	82
<b>4.</b>	<b>IRM fonctionnelle pour évaluer la capacité de prise de décision des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeurs : une étude de preuve de concept (Article 4) .....</b>	<b>83</b>
4.1.	Introduction .....	84
4.2.	Matériel et Méthode.....	85
4.2.1.	Population : .....	85
4.2.2.	Description du protocole .....	86
4.2.3.	Analyses .....	87
4.3.	Résultats.....	89
4.3.1.	Concernant les participants sains du groupe « contrôles » .....	89
4.3.2.	Données issues des 2 participants pilotes .....	90
4.4.	Discussion.....	99
4.5.	Conclusion.....	100
<b>5.</b>	<b>Discussions et perspectives.....</b>	<b>101</b>
<b>6.</b>	<b>Références .....</b>	<b>103</b>
<b>7.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>119</b>



## 1. Préambule

---

*Ce préambule a pour objet de faciliter la compréhension générale du sujet au lecteur, quel que soit son bagage scientifique. Ayant une visée de vulgarisation, il est porteur de quelques raccourcis biologiques, légaux ou historiques.*

---

### 1.1. Cadre général et historique

#### 1.1.1. Terminologie et définitions

Le terme **décision**, issu du latin *decidio*, du verbe *decidere*, désigne l'action de trancher une question. Historiquement employé dans un sens juridique au XVIIe siècle, il a progressivement pris le sens de « qualité d'une personne qui n'hésite pas » (1676) puis le sens plus contemporain de « parti que l'on prend, acte volontaire » retrouvé à compter de 1791. Il est associé au terme décisoire, utilisé au cours du XXe siècle pour définir « ce qui est posé par une libre décision de l'esprit », utilisé dans le champ de la logique et dans le droit pour établir la décision d'un procès (1). L'étymologie indique donc que **la prise de décision est un processus délibératif, qui conduit à un choix**, c'est-à-dire l'expression d'une **préférence**.

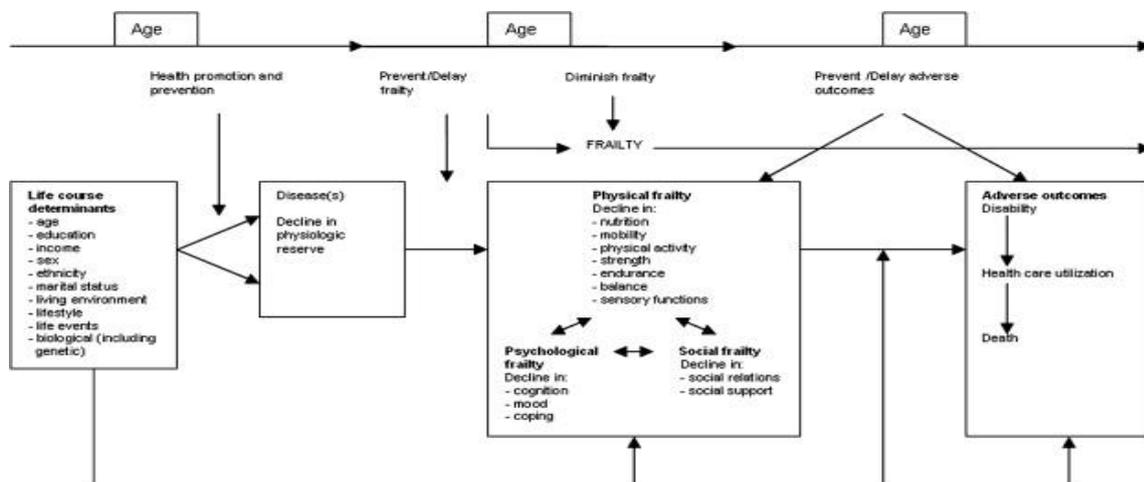
Dans l'Encyclopédie des Lumières, le chevalier Louis de Jaucourt mentionne la décision comme un acte de l'esprit tandis que la résolution serait un acte de la volonté, et indique « qu'il arrive quelquefois qu'on n'est pas encore résolu à entreprendre une chose pour laquelle on a déjà décidé : la crainte, la timidité, ou quelque autre motif, s'opposant à l'exécution de l'arrêt prononcé » (2). Cette approche indique bien l'implication, dans le processus de prise de décision, à la fois de composantes rationnelles, mais aussi d'éléments émotionnels. Il induit la dissociation entre l'acte de décider pour autrui, une entreprise, etc., et la complexité de la décision pour soi-même.

Le terme **autonomie**, issue du grec *auto*, soi-même et *nomos*, la loi, est utilisé en France à compter de 1815 comme un héritage de la philosophie de Kant. Il se réfère à l'autonomie comme le fait de définir ses propres lois, en référence à la liberté, y compris dans le contrôle de ses impulsions (1). Il est à opposer au terme d'*hétéronomie*, dans lequel c'est une autre personne qui prend les décisions, sans se référer aux besoins et désirs de la personne concernée. La personne autonome peut ainsi gérer seule ses décisions, y compris dans sa dépendance. Ce terme, issue du latin *dependere* « être sous l'autorité de », est donc rattaché au fait de dépendre d'autrui pour effectuer les actes que l'on souhaite, et se rapporte donc aux moyens mis en œuvre, selon son environnement, pour arriver à l'objectif souhaité, plus qu'aux décisions prises par soi ou par autrui. La personne autonome serait donc en mesure de prendre ses décisions les plus éclairées pour elle-même, et de se les appliquer, dans une balance réfléchie entre la raison et l'émotion, et de solliciter l'aide nécessaire dont elle pourrait être dépendante pour y parvenir. L'universalité d'une décision autonome est au cœur de la pensée kantienne. Néanmoins, comme le souligne Foessel (3), l'autonomie de Kant est plus à voir comme une discipline à acquérir favorisant le vivre ensemble qu'un principe de réalité, notamment dans la mise en évidence plus contemporaine des interdépendances entre les hommes, les relations sociales, les fragilités et les vulnérabilités.

**Le vieillissement de la population**, en particulier dans le monde occidental, résulte à la fois d'une augmentation démographique en rapport avec le baby-boom, mais aussi d'un allongement de l'espérance de vie. En France, la part de la population française dépassant les 65 ans, seuil usuellement reconnu par l'OMS pour définir une personne âgée, est actuellement à 19.4% (données INSEE au 1<sup>er</sup>

janvier 2021). L'indice de vieillissement de la population, représentant le ratio entre la part des personnes de 65 ans et plus et la part des personnes de moins de 20 ans est à 79.9, en faveur d'une dynamique de vieillissement. Ainsi, les prévisions de l'INSEE sont en faveur d'une progression de la part des personnes âgées dans notre société, atteignant 30% en 2050. L'augmentation de l'espérance de vie s'explique, entre autres par un meilleur contrôle de pathologies autrefois aiguës et mortelles, dont les facteurs de risque sont progressivement identifiés et contrôlés et les conséquences désormais souvent chronicisées. En conséquence, est progressivement apparue une frange de la population souffrant d'une polyopathie, définie comme la survenue concomitante de plusieurs maladies chroniques surajoutées. Les conséquences de ces maladies, surajoutées aux effets physiologiques du vieillissement, sont responsables d'une fragilité, et d'un risque accru de dépendance en cas de complication aiguë, en particulier après 75 ans. La nécessité d'une approche médicale transversale, décloisonnée des spécialités médicales a donné lieu à l'avènement de **la gériatrie**, définie en France comme la médecine spécialisée de la personne âgée de plus de 75 ans, polyopathologique, et présentant une vulnérabilité sociale. La prise en soin gériatrique se caractérise par une approche centrée sur le patient, adaptant de façon personnalisée la prise en charge aux objectifs de vie de la personne, dans une dynamique résolument transdisciplinaire et collégiale, permettant d'offrir une approche curative et/ou palliative dans le respect de la dignité de la personne et de son entourage. Outre cette approche prospective, la gériatrie inclut une approche préventive, dans l'anticipation des complications qui pourraient survenir, pour prévenir, retarder et accompagner l'entrée dans la dépendance.

**La fragilité** est définie comme une vulnérabilité exposant les personnes âgées à des événements sanitaires indésirables qui ont un impact négatif sur leur qualité de vie et, en conséquence, augmentent les coûts sanitaires et sociaux (4). La fragilité affecte 32 millions d'Européens (5) et 1.5 million de Canadiens (6,7). Elle peut être identifiée par une approche phénotypique, basée sur les critères physiques, et évalués par des grilles et critères objectivables durant l'examen clinique médical, tels, notamment que les critères de Fried (8), ou l'échelle de fragilité clinique de Rockwood (9). Plusieurs programmes de repérage existent, comme dans le programme I-COPE développé par le gérontopôle de Toulouse, ou ESOGER, par l'Université de Montréal, qui visent à identifier la fragilité, et proposer une réhabilitation adaptée des capacités intrinsèques. Néanmoins, une approche plus globale de la fragilité, telle que définie par Gobbens (10) a identifié la fragilité comme la conjonction de facteurs physiques, psychologiques et sociaux, intrinsèquement liés.



[FIGURE 1 – Les déterminants de la fragilité, from Gobbens, JAMDA 2010]

Agir sur chacun de ces facteurs est nécessaire pour lutter contre la vulnérabilité de la personne âgée. Parmi eux, la **fragilité cognitive** (11), est définie comme l'association d'une fragilité physique et d'une altération cognitive objectivée, mais potentiellement réversible par un repérage précoce et une remédiation cognitive et globale. Elle est liée au concept de **Motoric Cognitive Risk Syndrome**, mettant en évidence les liens entre fragilité physique et troubles cognitifs. En l'absence d'accompagnement adaptée, elle évolue vers les troubles neurocognitifs majeurs (syndromes démentiels) et la perte d'indépendance fonctionnelle et d'autonomie cognitive.

### 1.1.2. Epistémologie des troubles neurocognitifs.

L'histoire des troubles cognitifs, de l'évaluation de l'autonomie, du jugement, et le vieillissement sont liés. En effet, dans *Histoire des démences*, en 1997, F. Boller (12) nous rapporte que dès la Grèce antique, l'homme politique athénien Solon (630–560), que certains considèrent comme le père de la pensée légale moderne, écrivait que le jugement pouvait être altéré par « la douleur physique, la violence, la drogue, le vieillissement ou la persuasion d'une femme ». Pour autant, le romain Ciceron, dans *Cato maior De Senectute*, en -44, rapporte que l'âge n'est pas nécessairement associé à une altération des fonctions cognitives, différenciant ainsi les troubles cognitifs du vieillissement normal (13). Finalement, c'est le médecin grec, héritier de la pensée hippocratique, Aretæus de Cappadoce qui, à la fin du II<sup>e</sup> siècle, distingue les pathologies aiguës des pathologies chroniques, et apporte ainsi la distinction entre ce qui deviendra la confusion (delirium en anglais) et le trouble neurocognitif majeur (dementia) (14). En latin, le terme *demens* signifie « privé de raison, fou, insensé ». L'usage de *de-mens* était accompagné de l'usage de *a-mens*, plus rare, qui aurait permis de différencier la perte partielle de la perte complète de la raison (1).

Le terme « démence » en français est défini, dès 1754, dans 2 articles de l'Encyclopédie des Lumières (15). On y retrouve, en effet, une approche médicale : « *est une maladie que l'on peut regarder comme la paralysie de l'esprit, qui consiste dans l'abolition de la faculté de raisonner.* » Dans le même temps, un article juridique y fait référence, mentionnant que « *ceux qui sont dans cet état n'étant pas capables de donner leur consentement en connaissance de cause, ne peuvent régulièrement ni contracter, ni tester, ni ester en jugement ; c'est pourquoi on les fait interdire, et on leur donne un curateur pour administrer leurs biens* ». Il est alors stipulé que la notion de démence est basée sur une évaluation médicale. Cliniquement, la démence est alors décrite comme suit : « *Les signes qui caractérisent cette maladie se montrent aisément : ceux qui en sont affligés sont d'une si grande bêtise, qu'ils ne comprennent rien à ce qu'on leur dit ; ils ne se souviennent de rien ; ils n'ont aucun jugement ; ils sont très-paresseux à agir ; ils restent le plus souvent, sans bouger de la place où ils se trouvent : quelques-uns sont extrêmement pâles, ont les extrémités froides, la circulation et la respiration lentes* ».

Cette description sémiologique rapproche, ainsi, l'altération mnésique, exécutive, l'apathie et les troubles du jugement. Le développement de la psychiatrie a entraîné la reprise et le développement de cette approche notamment, en France, par les travaux de Pinel, qui, en 1801 parle « *d'aliénation mentale* » puis d'Esquirol qui, en 1834, parle « *d'affection cérébrale* » (16) déplaçant alors les troubles neurocognitifs du champ de la psychiatrie au champ de la neurologie. L'un, puis l'autre, identifient clairement le champ de la démence comme celui d'une altération progressive des capacités cognitives, qu'il convient de dissocier de « l'arriération mentale ». Esquirol parlera « du riche devenu pauvre » pour décrire l'altération des facultés cognitives dans ces pathologies. Néanmoins, le lien épidémiologique entre vieillissement et démence conduira à mentionner la « démence sénile » pour parler des troubles neurocognitifs survenant dans le vieillissement. Cela est à mettre en lien avec le vieillissement démographique de la fin du XVIII<sup>e</sup> et du XIX<sup>e</sup> siècle.

C'est en 1905, qu'un médecin allemand, Alois Alzheimer, psychiatre et neurologue, présentera le cas de Me Augusta Deter, âgée de 54 ans, admise pour démence, et dont l'analyse du cerveau, post-mortem, en 1907, identifiera pour la 1<sup>ère</sup> fois le substrat neuropathologie de la maladie, avec la description des lésions caractéristiques, à savoir les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (17).

La nécessité d'harmoniser la description et la classification des troubles mentaux conduit l'Organisation Mondiale de la Santé, en 1949, à intégrer une section « troubles mentaux » dans sa classification Internationale des Maladies (CIM). Ceci est suivi, quelques années après, en 1952, de

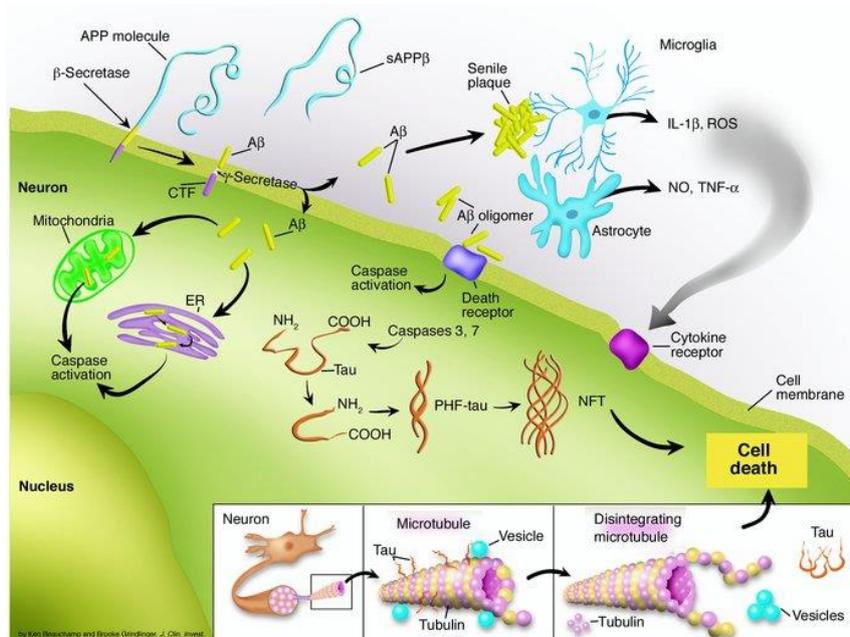
l'apparition d'une classification spécifique, par le biais du *Diagnostic and Statistical Manual (DSM)*, de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), pour identifier, décrire et classer les pathologies psychiatriques. Elle fera apparaître la notion de démence, mais les critères tangibles de maladie d'Alzheimer et maladie Apparentées (MAMA) se baseront sur la définition du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et de Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) en 1984, des critères dit « NINCDS-ADRDA ». Ils seront repris dans le DSM IV en 1994.

Les critères de Maladie d'Alzheimer selon le NINCDS-ADRDA de 1984 sont les suivants :

- **Maladie d'Alzheimer certaine** : Le patient répond aux critères de la maladie d'Alzheimer (MA) probable et présente des preuves histopathologiques de la MA par autopsie ou biopsie.
- **Maladie d'Alzheimer probable** : La démence a été établie par un examen clinique et neuropsychologique. Les déficits cognitifs doivent également être progressifs et être présents dans deux domaines cognitifs ou plus. L'apparition des déficits doit se situer entre 40 et 90 ans et, enfin, il doit y avoir une absence d'autres maladies susceptibles de produire un syndrome de démence.
- **Maladie d'Alzheimer possible**: Il existe un syndrome de démence avec un début, une présentation ou une évolution atypique ; et sans étiologie connue ; mais aucune maladie comorbide capable de produire une démence n'est supposée en être à l'origine.
- **Maladie d'Alzheimer peu probable** : Le patient présente un syndrome démentiel avec un début soudain, des signes neurologiques focaux, ou des crises ou des troubles de la démarche au début de la maladie.

Néanmoins, cette définition était, dès cette période, insuffisante. En effet, la maîtrise progressive de la neuroimagerie dans les années 1980 permettra d'obtenir des images in vivo du cerveau, et donc d'identifier les éléments pathologiques de neurodégénérescence, en particulier les atrophies hippocampiques, sans devoir attendre l'analyse post-mortem.

Dans le même temps, en se basant sur les analyses initiales d'Alois Alzheimer, la recherche de biomarqueurs biologiques a progressivement conduit à mieux identifier les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Il a, ainsi, été étudié le développement de la *cascade amyloïde*, à partir de l'Amyloid Precursor Protein (APP) dont la dégradation conduit à la production, entre autres, de la protéine A $\beta$ -42, dite Protéine Amyloïde, et souvent évoquée simplement comme A $\beta$ . C'est son accumulation progressive extraneuronale qui est responsable de la production des plaques amyloïdes. Conjointement, la protéine tau, responsable de l'agrégation des microtubules, est altérée par hyperphosphorylation. Cette modification structurelle est responsable de la dégradation des microtubules, et de l'apparition des dégénérescences neurofibrillaires. Bien que ces mécanismes soient toujours à l'étude, notamment dans une visée thérapeutique (cf. infra), ces découvertes ont conduit à l'identification de biomarqueurs directement analysables dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) : la protéine A $\beta$ -42, et le rapport entre protéine tau total et protéine tau phosphorylée.



[FIGURE 2 : La cascade amyloïde – présentation synthétique, from Dickson - *J Clin Invest.* 2004]

La valeur ajoutée de ces biomarqueurs a eu 2 conséquences sur le diagnostic de Maladie d'Alzheimer : d'une part, cela a permis de préciser le diagnostic, et, d'autre part, d'identifier des pathologies multiples sous la présentation globale de syndromes démentiels. Cela favorisera l'émergence du terme « Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées » (MAMA) pour décrire la famille étiologique associée, et donc de scinder l'approche diagnostique en 2 temps : d'abord poser un diagnostic syndromique (syndrome démentiel) et d'autre part, proposer une orientation étiologique. Enfin, ces éléments ont conduit à décrire la Maladie d'Alzheimer comme un processus évolutif, ayant une phase pré-clinique, puis une phase clinique précoce (Mild Cognitive Impairment), et enfin, une phase démentielle.

Le DMS-IV-TR en 2000, puis le DSM V en 2013, intègrent progressivement ces éléments, tout en gardant une approche syndromique en premier lieu, basé sur l'altération neuropsychologique avec impact progressif sur la vie quotidienne, puis, en second lieu, une analyse étiologique. L'évolution de la terminologie, et l'approche péjorative du terme « démence » conduisent les rédacteurs à proposer l'usage du terme « Trouble neurocognitif » plus que « démence », même si celui-ci est toujours usité, en particulier dans le monde anglophone ou québécois.

Depuis 2004, en France, la Maladie d'Alzheimer est reconnue comme une affection de longue durée (ALD) nécessitant un accompagnement spécifique et spécialisé. Identifiée comme un enjeu majeur de santé publique, son accompagnement est associé, sur le plan national, à des plans stratégiques quinquennaux visant à orienter la recherche, la stratégie diagnostique et thérapeutique et l'accompagnement médico-social des personnes et de leurs aidants. La 4<sup>e</sup> version de ce plan, intitulée « Feuille de route des Maladies Neurodégénératives » est déclinée sous un 1<sup>er</sup> axe pour 2021-2022. Les Plans Alzheimer sont représentatifs, dans l'évolution tant de la terminologie que des axes prioritaires, de l'évolution des connaissances et des objectifs de santé publique. Parmi les principaux enjeux de cette dernière version, outre le diagnostic précoce, figurent la notion de parcours patient avec notamment la fluidification avec les structures médico-sociales et la démocratie sanitaire.

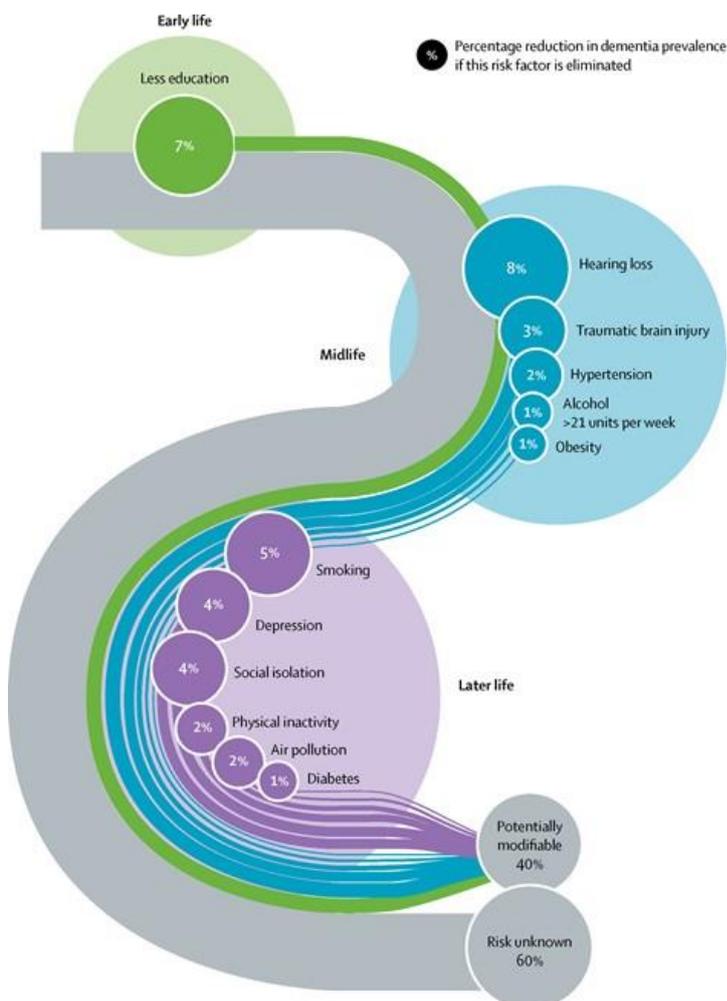
### 1.1.3. Définition des Troubles Neurocognitifs.

#### Epidémiologie.

Les projections démographiques sont en faveur d'un fort accroissement du nombre de personnes âgées dans la population mondiale ces prochaines décennies. L'espérance de vie dans l'Union Européenne était à 81.3 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2019 (18). Or, le vieillissement est, comme évoqué précédemment, en lien avec la physiopathologie, directement associé au risque d'expression clinique de troubles neurocognitifs.

En conséquence, la prévalence croît avec l'âge, allant, au sein de l'Union Européenne, de 0.7 % sur la tranche d'âge 60-64 ans, à 40.8 % à plus de 90 ans, avec une incidence supérieure chez les femmes (19). En conséquence, le nombre de personnes vivant avec un trouble cognitif devrait passer, sur le continent Européen, de près de 10 millions en 2020, à 19 millions en 2050.

Pour la France, en 2019, cela concernait 1 227 558 de personnes (1.83% de la population), dont 374 260 hommes et 853 298 femmes (20). Les projections françaises en 2050 sont les suivantes : 729 311 hommes et 1 507 371 femmes seraient atteints d'un trouble neurocognitif majeur, soit un total de 2 236 682 de personnes âgées (3.31 %) de la population. Parmi celle-ci, un tiers aura plus de 90 ans. Il s'agit donc à la fois d'une augmentation en nombre, mais aussi en proportion de personnes âgées.



Les facteurs de risque de développer une maladie neurocognitive sont désormais de mieux en mieux identifiés (21). Comme illustré dans la figure 2, seule une partie de ces facteurs de risque est modifiable, et ce tout au long de la vie. On distingue, parmi ces facteurs de risque, des facteurs visant à augmenter la capacité cognitive de réserve (éducation, lutte contre l'isolement social, les pertes auditives), des facteurs visant à réduire les dommages neurologiques (lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaire), et des facteurs visant à réduire la neuro-inflammation (pollutions environnementales). A la croisée de ces facteurs modifiables, se retrouvent les cibles des plans nationaux nutrition santé avec la promotion de l'équilibre nutritionnel et la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire.

[FIGURE 3 – Facteurs de risque de développer une Maladie d'Alzheimer from Livingston, Lancet 2020]

## Définition clinique

La présence d'un trouble neurocognitif se rapporte à l'altération des fonctions cognitives. Ces fonctions sont les capacités de notre cerveau qui nous permettent d'être en interaction avec notre environnement : elles permettent de percevoir, se concentrer, acquérir des connaissances, raisonner, s'adapter et interagir avec les autres.

D'après le DSM-V, on définit le *Troubles neurocognitifs majeurs* (TNCM) par la conjonction des critères suivants :

- Atteinte d'au moins 2 fonctions cognitives parmi la mémoire, les fonctions gnosiques, langagières, praxiques et exécutives.
- Impact sur les aptitudes à la vie quotidienne
- Trouble objectivé par une évaluation neurocognitive
- Evolution lente et insidieuse avec une rupture avec l'état antérieur

Une fois le diagnostic de trouble neurocognitif majeur posé, il peut être classifié en 3 stades : léger, modéré ou sévère, selon l'intensité des atteintes neuropsychologiques et fonctionnelles.

Dans le même temps, on définit le *troubles neurocognitifs mineurs* par les items suivants :

- Formes transitoires caractérisées par une atteinte d'une seule fonction cognitive
- Objectivables par des tests neuropsychologiques
- Sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

L'Alzheimer Association (ex-ADRDA) propose une classification en 7 stades, allant du stade 1 (Aucune déficience) au stade 7 (Déficit cognitif très sévère). Le premier stade correspond à un stade pré-clinique, le stade 2 à un déclin cognitif subjectif, le stade 3 à une forme légère mais objectivable, les stades 4 et 5 à une forme modérée, et les stades 6 et 7 à une forme sévère à terminale.

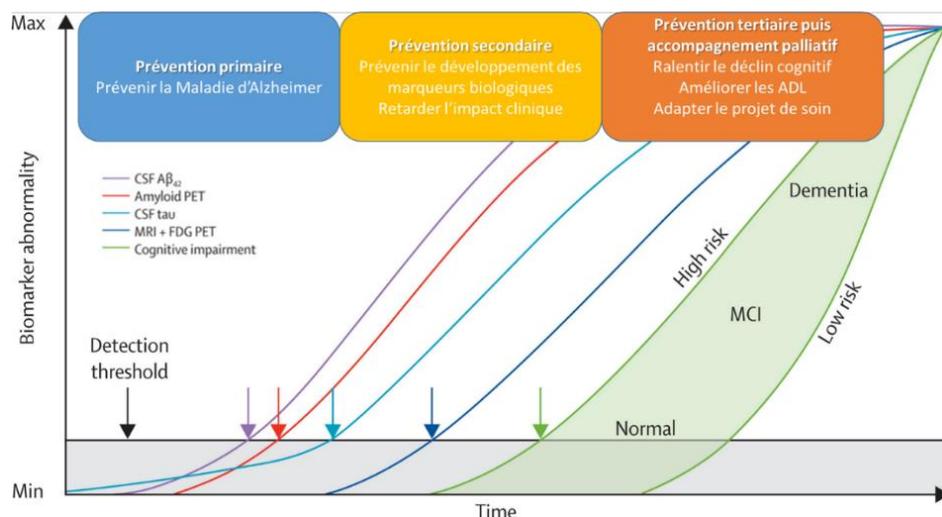
La Haute Autorité de Santé (HAS) s'appuie, dans ses recommandations de 2011, sur les critères du DSM ( pour poser le diagnostic de MAMA. Elle recommande l'usage de tests de repérages tels que le Mini Mental Status Examination (MMSE) pour évaluer les fonctions cognitives globales. L'usage de l'imagerie cérébrale joue un double rôle : écarter les diagnostics différentiels et confirmer une orientation étiologique. Elle est donc recommandée de prime abord. En revanche, l'usage de biomarqueurs issus du Liquide Céphalo-rachidien (LCR) n'est recommandé qu'en situation spécifique, pour confirmer l'étiologie Alzheimer.

Ainsi, en pratique clinique courante, il est recommandé de s'appuyer sur des tests neuropsychologiques de repérage pour identifier l'attente d'une ou plusieurs fonctions cognitives. Les tests de repérage validés et les plus couramment utilisées sont : le MMSE, la Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ou encore le test de l'horloge associé à des tests de rappels (Score de Mémoire avec Indigage ou test des 5 mots de Dubois). De façon complémentaire, l'altération des activités de la vie quotidienne peut être explorée en se basant sur l'échelle instrumentale iADL et l'échelle des activités basiques BADL (Katz). L'ensemble de ces tests sont présentés en annexe du présent manuscrit.

## **Etiologies et physiopathologie.**

Comme évoqué précédemment, la recherche sur les altérations neurologiques à l'origine de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées a conduit à développer la recherche sur les biomarqueurs. La mise en évidence, dans le LCR, de protéines tau phosphorylées, ou de protéines amyloïdes pour confirmer le diagnostic est une première étape. Néanmoins, les travaux anatomo-pathologiques démontrèrent rapidement que les lésions amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires débutent bien avant l'apparition des troubles neurocognitifs, au sein de la cascade amyloïde. L'identification précoce de ces biomarqueurs est donc devenue un enjeu fondamental. Les travaux de Master et ses équipes (22) sur l'évolution ordonnée des lésions dans le cerveau, puis de Jacks (23) sur l'évolution hiérarchisée de ces différents biomarqueurs ont donné lieu à l'apparition d'une classification pré-clinique : la classification A-T-N, pour « Amyloid – Tau – Neurodegeneration ». Cela a conduit au développement du modèle de la Maladie d'Alzheimer comme une maladie chronique s'étalant comme un continuum durant près de 25 ans (24), dont la prise en charge peut comporter jusqu'à 4 phases :

- **La prévention primaire**, bien avant l'apparition des lésions amyloïdes et des altérations des protéines tau, vise à éviter leur apparition. Elle repose sur la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire, le dépistage précoce des troubles auditifs, la réduction de l'isolement social et des syndromes dépressifs tout au long de la vie, mais en particulier à partir de 40-50 ans. En effet, les données actuelles montrent l'impact de ces pathologies sur le développement des lésions primitives. Mais elles montrent aussi leur impact sur la capacité de compensation, appelée réserve cognitive, retardant, même en cas d'altérations biologiques et structurelles, le développement des altérations cognitives cliniques. En effet, des données suggèrent, par exemple, que le niveau d'éducation pondère l'impact des lésions A $\beta$  sur les tests de mémoire épisodique (25).
- **La prévention secondaire**, une fois les lésions biologiques initiées, vise à contrôler leur expansion. C'est la cible actuelle des stratégies thérapeutiques en cours d'essai cliniques ou d'autorisation précoce.
- **La prévention tertiaire**, à l'apparition des signes cliniques, doit alerter le médecin de façon précoce, pour mettre en œuvre les programmes de réhabilitation cognitive et globale adaptés le plus précocement possible et retarder ainsi l'évolution des troubles pour favoriser le maintien à domicile. Ces approches préventives, reposant tant sur la remédiation cognitive (26) que les approches multi-domaines (27) ont, en effet, fait leur preuve sur le retard de développement des signes cliniques, dès lors qu'ils sont mis en œuvre suffisamment précocement. Cela justifie donc des programmes d'identification précoce des troubles, y compris par le biais d'une sensibilisation aux phases cliniques précoces des troubles cognitifs auprès des médecins généralistes, mais aussi des spécialistes, pour lutter contre la banalisation des signes initiaux.
- **L'approche palliative** et globale est essentielle dans l'évolution de la maladie vers les formes terminales.



[FIGURE 4 – Description de l'évolution de la MA from Jack, *The Lancet Neurology*, 2013]

Cette dynamique reposant sur les *biomarqueurs* de la maladie d'Alzheimer, a, néanmoins, dans le même temps, permis d'identifier d'autres altérations neurobiologiques, et donc de décrire plusieurs familles neurobiologiques de troubles neurocognitifs responsables de tableaux de troubles neurocognitifs majeurs.

Ainsi, les lésions de la Maladie d'Alzheimer, dites « tauopathies », sont à dissocier de lésions neurobiologiques de la protéine  $\alpha$ -synucléine, dans les « Synucléinopathie » (comme, par exemple, les maladies à corps de Lewy dont la maladie de Parkinson, ou l'Atrophie Multi-systématisée), pour partie identifiables avec des DAT-Scanner, ou des atteintes de la protéines TDP-43, comme par exemple les dégénérescences frontotemporales, ou les *limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)*, dont la forme clinique est similaire à la Maladie d'Alzheimer, mais la présentation plus tardive, et l'évolution plus lente.

De façon sous-jacente à ces travaux, c'est l'intrication progressive de la place des neurosciences et de la clinique, avec des biomarqueurs en amont puis en appui de la clinique (PET-Amyloïde, et plus récemment marqueurs sanguins) qui caractérise l'évolution de l'accompagnement des troubles neurocognitifs majeurs, avec une modification de paradigme, passant d'une maladie clinique, à plusieurs maladies biologiques, et posant, de façon centrale, la question de l'anticipation.

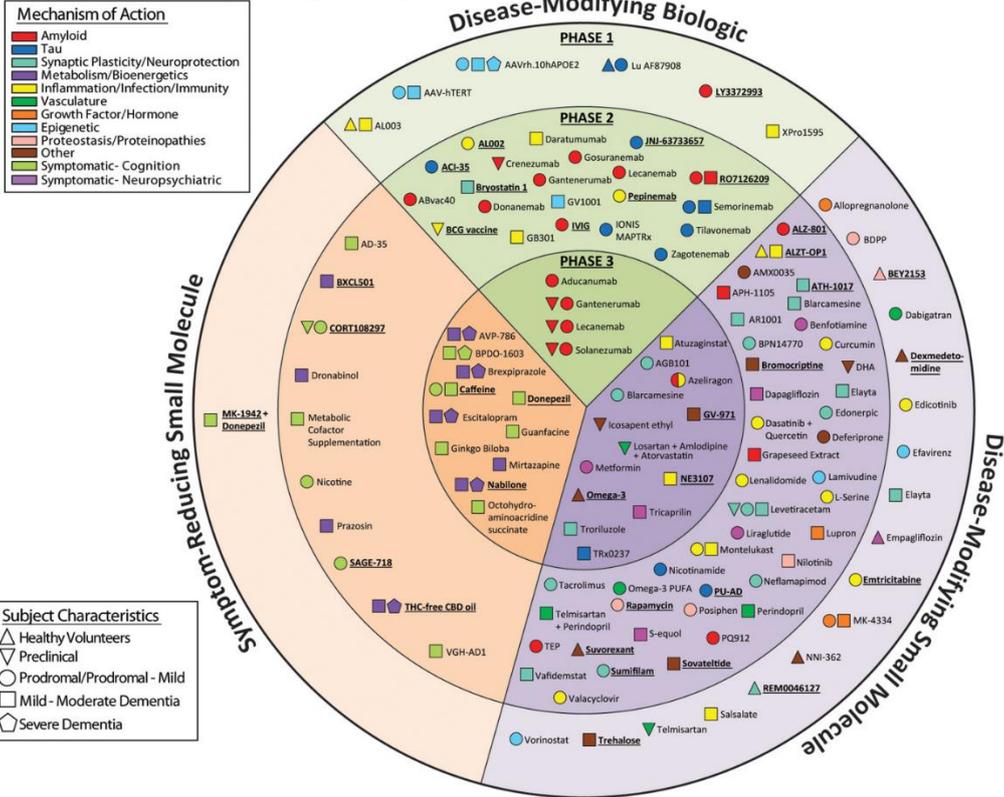
### Thérapeutiques et limites.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune stratégie curative dans les maladies neurodégénératives. Ainsi, l'enjeu de l'identification précoce de l'étiologie est multiple :

- Favoriser l'émergence de thérapies ciblées, en amont de l'expression clinique de la pathologie, au stade de la prévention secondaire, de sorte de freiner, voir stopper l'accumulation de protéines amyloïdes et tau.

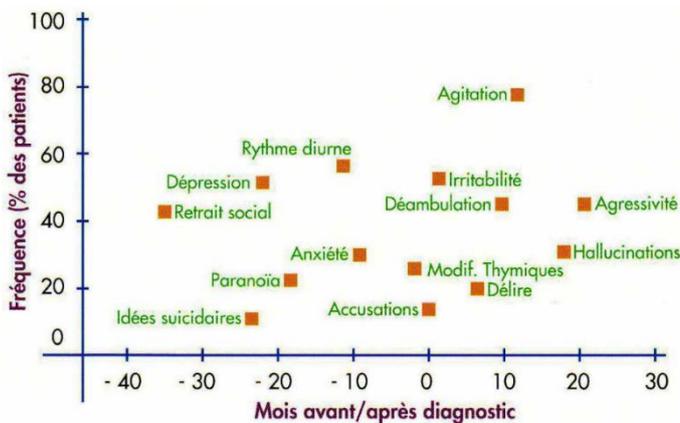
C'est, actuellement, la cible principale des essais cliniques, confortée par la récente, mais contestée mise sur le marché américain de l'aducanumab. Malgré les avancées technologiques, et les résultats obtenus sur les marqueurs biologiques, l'impact clinique de ces résultats reste à démontrer.

## 2021 Alzheimer's Drug Development Pipeline



[FIGURE 5 : Essais cliniques en cours dans la Maladie d'Alzheimer selon la base de données ClinicalTrials au 05 janvier 2021, from Cumming et al., Alzheimer & Dementia 2021]

- Accompagner, sur le plan symptomatique, et de la façon la plus précoce possible l'émergence des troubles neurocognitifs. Ainsi, aux stades les plus précoces, les stratégies de remédiation cognitives ciblées ont trouvé leur place, en complément, en cas de troubles sémantiques, d'un accompagnement par orthophonie. Dans l'avancée des troubles, ce sont plus les approches multi-domaines qui sont à privilégier (27), à domicile par le biais d'équipes spécialisées (ESA) et/ou en groupe dans le cadre des accueils de jour.
- L'évolution des troubles mnésiques et l'altération des fonctions cognitives est progressivement associée à la survenue de troubles psycho-comportementaux (SPCD). Ces troubles conduisent, souvent, à un épuisement des aidants et à une mise en difficulté du maintien à domicile. Ils sont l'objet des approches thérapeutiques médicamenteuses, en particulier par le biais d'antidépresseurs, d'anxiolytiques, et parfois d'antipsychotiques, et des approches non médicamenteuses, que ça soit par des approches conventionnelles (psychologie, remédiation cognitive, activité physique notamment) ou expérimentales (Espace Snozelen, musicothérapie, médiation animale), et par un soutien aux aidants.



[FIGURE 6: Symptômes psycho-comportementaux dans les démences from Ballard et al, Nat Rev Neurol, 2009, Jos et al, J Am Geriatr Soc, 1996]

- Cet accompagnement de l'évolution des troubles neurocognitifs impacte à la fois la personne âgée, mais aussi l'ensemble de son environnement de vie (aidants familiaux, professionnels, entourage). L'impact social, en particulier en cas de situation d'isolement ou de troubles psycho-comportementaux met progressivement en tension les stratégies de maintien à domicile.
- Enfin, la phase terminale des maladies d'Alzheimer et maladies apparentées est associée, fréquemment, à la fois à des troubles de la coordination motrice entraînant des difficultés motrices majeures avec désadaptations et chutes à répétitions conduisant à un alitement progressif, mais aussi des troubles de la déglutition conduisant à des inhalations successives, et des troubles à la fois de l'expression et de la phonation mettant en difficulté le recueil tant de l'expression des volontés que de la plainte en elle-même. Tant la douleur que l'anxiété et l'inconfort qui résultent de ces situations sont difficiles à évaluer et à organiser. L'approche clinique nécessaire nécessite le développement de compétences mixtes en gériatrie et en soins palliatifs. Ces compétences doivent s'appuyer sur les données issues de la mise en œuvre de programmes de recherche pour mieux comprendre ces situations et proposer des prises en soins adaptés.

L'identification précoce d'une maladie neuro-évolutive conduisant à des troubles neurocognitifs est donc essentielle pour accompagner la personne malade et son entourage et anticiper le devenir. C'est ainsi dans les stades cliniques précoces que se posent les questions relatives aux directives anticipées, mais aussi à l'adaptation du lieu de vie. En effet, dans une maladie neurocognitive caractérisée par des troubles de l'encodage mnésique, c'est l'adaptabilité de la personne qui est mise en défaut. Anticiper les modifications qui pourraient survenir dans l'accompagnement quotidien, y compris autour de la question du lieu de vie, permet de se préparer progressivement à y faire face, et de l'accepter.

#### 1.1.4. Evolution historique du lieu de vie des personnes âgées.

##### **Un accompagnement communautaire**

Jusqu'à la fin du Moyen-Âge, l'organisation de l'accompagnement de la vieillesse était majoritairement communautaire, c'est-à-dire organisé au sein de la communauté d'où était issue la personne âgée, dans une dynamique de solidarités intergénérationnelles. Pourtant, comme le rappelle J.-P. Bois dans son introduction historique des liens entre vieillesse et expulsion (28), la personne âgée, pauvre ou indigente, s'est très rapidement vue exclue des sociétés, dès lors que sa famille ou son entourage n'était plus en mesure de l'accompagner dignement.

##### **Le « contrôle » de l'indigent**

Entre le XIVe et le XVIe siècle, apparaissent à travers l'Europe les premiers témoignages du contrôle, voire de l'exclusion des mendiants, qui envahissent progressivement les villes du fait des famines, épidémies et de la Guerre de Cent Ans. Parmi ces mendiants, et encore peu distingués du fait d'une importante mortalité et d'une faible espérance de vie, on distingue progressivement les pauvres « âgés et impotents », qui « doivent être retirés dans les hôpitaux » (28). C'est en effet l'époque où, en réponse, prospèrent les hospices qui, au nom de leur mission hospitalière, plus à entendre dans le sens d'« hospitalité » que comme son sens sanitaire contemporain, accueillent les plus démunis. Initialement financés par les dons des plus aisés, comme les vignobles des Hospices de Beaune, ces établissements donnent le soin et accompagnent les vieillards isolés, et leur offrent une protection contre les violences de la rue. Néanmoins, l'accompagnement est rudimentaire, et n'offre qu'un lit, une table, et la prière, tandis que la distinction entre le vagabond et le vieillard reste longtemps bien floue.

A ce regard charitable de l'hospice et de l'hôpital, s'oppose un regard répressif, faisant écho au débordement de la pauvreté dans l'espace public : « le paupérisme devient un problème d'ordre public » (29), et les courants religieux réformistes conduisent à distinguer le mendiant pauvre méritant l'aumône et la charité de l'hérétique et du non-croyant, méritant l'enfermement (30). Cette politique de sanction et d'enfermement est progressivement mise en échec, notamment par l'exemple des hôpitaux de Saint Germain en 1612 à Paris faute de financements stables et d'organisations structurées. Une tentative d'organisation plus pérenne, avec établissement de revenus de fonctionnements fixes proviendra de l'Edit de 1656 qui fixe l'Hôpital Général à Paris, dont la fonction sera d'assistance et d'enfermement, et non de médecine, réservée à l'Hôtel-Dieu.

Au sein de la population des indigents qui intégreront ces hospices et hôpitaux, il n'est, dans les textes initiaux, fait de distinction selon l'âge, ou l'atteinte psychiatrique et/ou comportementale. Pour autant, rapidement après l'établissement d'un accueil des femmes sur le site de la Salpêtrière, dès 1657, il semble nécessaire d'isoler les « fols et folles » de tout âge, les « Insensés » faisant partis des infirmes sans distinction initiale. Leur nombre augmentent progressivement, atteignant 226 personnes sur les 4000 personnes hébergés au titre de l'assistance en 1690. A Bicêtre, où une segmentation identique de la population de l'assistance est mise en œuvre, on crée un « dortoir des gâteux », regroupant ce qui correspondrait aujourd'hui à des sujets âgés souffrants de troubles neurocognitifs majeurs apathiques. On note une segmentation progressive des Insensés : ceux qui sont incurables restent dans les Hôpitaux Généraux et y sont enfermés, soit livrés à eux-mêmes pour les « gâteux », soit enchaînés pour les « furieux », tandis que les Hôtel-Dieu accueillent plus volontiers ceux qui peuvent avoir une guérison rapide. Les caractéristiques des sujets déments, même s'ils ne sont pas identifiés comme tels

à l'époque, les conduisent alors naturellement à un accompagnement à l'hospice plus que dans les dynamiques médicales.

Ce fonctionnement, plus ou moins chaotique, se pérennise progressivement, jusqu'à un arrêt du Conseil d'Etat du Roi Louis XV, le 21 octobre 1767, qui annonce que dans chaque ville doit être construit « un Hôpital général qui sera en même temps maison de force, lequel sera destiné à recevoir les pauvres invalides qui n'auront aucun autre asile, les Insensés et ceux qui auront été condamnés par jugement à être renfermés », et qui incluait les « septuagénaires » au rang des « infirmités habituelles ». Devant le débordement des Hôpitaux Généraux, est créée par ordonnance en 1764 le « Dépôt de mendicité », qui permet de faire le tri et d'orienter entre les mendiants valides et les insensés. À Besançon, un dépôt est créé en amont : c'est l'hôpital de Bellevaux, qui dédouble l'hôpital général de la ville, lequel exclut les contagieux, les incurables et tous « les fols, les visionnaires et les personnes troublées (31). Bellevaux est tout désigné pour devenir le dépôt de mendicité après la déclaration de 1764, voyant croître radicalement ses effectifs et corrélativement ceux des insensés (30), qui, bien souvent, y meurent, transformant ces lieux de privations en mouiroir.

Pourtant, « ce n'est pas à multiplier les hôpitaux qu'il faut s'attacher mais bien plutôt à faire en sorte que les citoyens n'en aient point besoin » (30). Ainsi, en parallèle de cette dynamique hospitalière, un accompagnement spécifique de la personne âgée en dehors des hospices est progressivement instauré. Il a débuté en 1673 avec l'établissement d'une pension pour les retraités de la Marine à partir de 60 ans, mise en œuvre par Colbert, mais est resté relativement marginal durant un siècle. L'objectif était, devant l'augmentation progressive des personnes admises à l'assistance, de permettre un accompagnement financier des retraités de la marine, par une pension qui leur permettrait de vivre de façon indépendante, et donc d'éviter de recourir à l'hospice.

### **La Révolution : réduction de l'arbitraire**

L'idée d'un droit à la retraite, initialement marginal, prospère progressivement à la Révolution, largement aidée par l'augmentation de l'espérance de vie de l'aristocratie. Dans le même temps, et suivant les cahiers de Doléances, l'abolition des lettres de cachets et des enfermements arbitraires conduit à une réforme profonde de l'accompagnement des « Insensés ». Le décret d'abolition des Lettres de Cachet, voté les 16 et 26 Mars 1790 indique, dans son article 9 que : « personnes retenues pour cause de démence seront, pendant l'espace de trois mois, à compter du jour de la publication du présent décret, à la diligence de nos procureurs, interrogées par les juges, dans les formes usitées, et, en vertu de leurs ordonnances, visitées par les médecins qui, sous la surveillance des directeurs de district, s'expliqueront sur la véritable situation des malades afin que, d'après la sentence qui aura statué sur leur état, ils soient élargis ou soignés dans les hôpitaux qui seront indiqués à cet effet ». En conséquence, nombre de ces vieillards indigents et insensés âgés sont relâchés, ou accompagnés dans des hospices ou des pensions laïques, comme celle du Faubourg Saint Antoine à Paris qui verra Philippe Pinel faire ses débuts dans la psychiatrie. Dans le même temps, les Hôpitaux Généraux, comme à Paris la Salpêtrière et Bicêtre sont restaurés, et les « fous » sont segmentés selon leurs symptomatologies. La « démence » est alors bien décrite (cf. chapitre 1.1.2.) et, n'était pas classés parmi les violents, les « déments » sont aisément relâchés.

### **De l'hospice à la maison de retraite, les institutions en marge du maintien à domicile**

Dans le même temps, alors que les voies entre psychiatrie et accompagnement des vieillards indigents divergent peu à peu, la place des hospices religieux puis civils s'accroît pour les personnes âgées insensées. En effet, les travaux de Pinel puis d'Esquirol permettent progressivement d'identifier le champ de la psychiatrie dans la 1<sup>ère</sup> moitié du XIXe siècle, en définissant l'accès aux asiles d'aliénés

comme la condition d'une curabilité dans un délai défini. Initialement de 2 mois à l'Hôtel Dieu, il sera porté à 3 mois à la Salpêtrière, puis à 6 mois à Charenton où exerce Esquirol. Le « vieillard dément », considéré comme incurable, ne se verra bien souvent pas accueillie dans le champ de la psychiatrie, mais bien plutôt orienté, en cas de défaillance dans l'accompagnement familiale, vers les hospices. Néanmoins, tout au long du XIXe siècle, ces établissements resteront, le plus souvent, des lieux de misère du fait de faiblesses de financement, ou des lieux sélectifs, du fait de l'absence de places.

Le principe des retraites, initialement marginal, se développe progressivement tout au long du XIXe siècle. Pour faire suite à l'initiative de Colbert envers les vétérans de la marine au XVIIe siècle, ce sont progressivement les différents corps de l'armée qui ont bénéficié de ce régime jusqu'à la Révolution. Durant le XIXe siècle, en lien avec les modifications sociales et sociétales accompagnant la révolution industrielle, de nombreux corps de métiers vont se structurer. Le principe d'un droit à la retraite accompagne ces évolutions, avec l'apparition de sociétés mutualistes en 1852. Néanmoins, celles-ci sont majoritairement portés par les milieux aisés, et l'accès à la retraite reste très rare jusqu'à la fin du siècle, avec les combats ouvriers menant à la législation sur le syndicalisme en 1884, et puis à la généralisation des mutuelles en 1898.

En conséquence, en particulier dans les milieux les plus défavorisés, l'accès à l'hospice reste difficile lorsque la solidarité familiale ou communautaire est mise en défaut. Pour autant, malgré une obligation d'accueil des vieillards indigents dans les fonctions des hospices, renforcée par la Loi du 7 Aout 1851 qui clarifie le rôle sanitaire de l'hôpital du rôle social de l'hospice, il faudra attendre la Loi du 14 Juillet 1905 relative à l'assistance obligatoire aux vieillards, aux infirmes et aux incurables privés de ressources pour ancrer ces éléments dans la Loi. La question de la contrainte du lieu de vie et de la place de la solidarité nationale est alors centrale pour justifier ce retard dans la législation. En effet, il était alors perçu que l'existence d'hospices, de plus en plus saturés malgré des constructions constantes, à Paris en particulier, pouvait avoir impact néfaste sur l'obligation générationnelle, vue comme vectrice de la stabilité sociale (32). En effet, dans la circulaire portant sur le règlement des hospices et hôpitaux le 31 janvier 1840, on note que l'hospice incarnerait à la fois la dissolution du lien familial et la perte des relations sociales en « ne devant rien aux être inutiles ». D'autre part, la certitude qu'en cas de pauvreté, les hospices accueilleraient les vieillards favorise « l'oisiveté et l'inconduite » et ne porte pas la personne vieillissante à anticiper.

Pour autant, compte-tenu du vieillissement démographique et des effets économiques et sociaux de la période de déflation de la fin du XIXe, le besoin de recours aux processus d'assistance devient tel qu'une loi est donc votée, le 14 juillet 1905, portant sur l'obligation d'assistance aux vieillards. En conséquence, toute personne âgée de plus de 70 ans, et en insuffisance de ressource, peut être secourue soit par une indemnité à favorisant le maintien à domicile, soit gratuitement par un accueil en hospice. Cette Loi, qui ne sera abrogée qu'en 1953, sort la vieillesse de la sphère familiale, et marque le rôle central de l'Etat, par le biais des communes et des départements. Il s'en suit une demande grandissante, mettant en tension tant l'offre que l'équilibre financier des établissements et des collectivités, et conduisant les communes et départements à favoriser au maximum le maintien à domicile, moins coûteux. Or, à l'issue de la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale, 6 à 700 000 femmes se retrouvent veuves et précarisées dans une société encore très patriarcale ; à cela s'ajoute ensuite les effets de la grande dépression. Nombres de veuves âgées sont alors en difficultés pour maintenir leur train de vie à domicile, sans, pour autant, répondre aux critères de l'assistance. Elles popularisent alors un modèle jusqu'alors très marginal, celui d'emménager dans des ailes ou établissements annexes aux hospices, aménagés avec un confort supérieur, mais payant. C'est l'initiation des Maisons de Retraites. Les réformes, concomitantes, des différents régimes de retraites avec l'obligation progressive d'une

protection sociale et d'un droit à la retraite conduiront à généraliser ce fonctionnement. Les établissements favoriseront donc le développement des maisons de retraites.

### **L'accompagnement de la vieillesse après la seconde guerre mondiale.**

La reprise économique suivant la seconde guerre mondiale permettra de maintenir le financement à la fois du système, mais aussi des réformes de généralisation de la sécurité sociale, de l'assurance maladie et des assurances vieillesse, stabilisant ainsi le modèle solidaire.

Pour autant, en 1962, le conseiller d'Etat Pierre Laroque alerte sur les limites du système et la paupérisation des personnes âgées (33). Dans son rapport (34), il décrit une priorisation à accorder au maintien à domicile et à une vision de la vieillesse comme un 3e âge actif.

Le maintien à domicile était donc massivement soutenu par des mesures d'évolution des minimum vieillesse, évoluant vers l'Allocation de solidarité aux Personnes Agées. En 2001, dans le cadre de la loi n° 2001-647 du 20 juillet 2001 relative à la prise en charge de la perte d'autonomie des personnes âgées et à l'allocation personnalisée d'autonomie (35) - présentée et soutenue par la secrétaire d'état aux personnes âgées, une franc-comtoise, Paulette Guinchard, cette allocation évoluera vers l'Allocation Personnalisée à l'Autonomie. Parmi les autres mesures du rapport Laroque, on peut noter la lutte contre l'isolement par la création des clubs du 3e âge, et l'organisation des services de maintien à domicile (désormais intitulés « soutien à domicile ») évoluant des services d'aide-ménagère vers les services de soins à domicile.

La question des solidarités familiales et informelle est repositionnée, en particulier par l'analyse sociologique (36) et conduit à la reconnaissance progressive des aidants et à leur accompagnement spécifique, du fait du « fardeau » (37) et à l'ouverture de structures d'accueil de jour permet un répit.

Dans le même temps, la place des structures d'hébergement est clarifiée par la loi du 30 juin 1975 (38) relative aux institutions sociales et médico-sociales. Celle-ci abroge la terminologie d'hospice, et identifie les établissements d'hébergements pour personnes âgées (EHPA), évolution des maisons de retraite, et les services de soins de long séjour hospitaliers. Elle inclue la possibilité d'une permanence médicale en EHPA, ouvrant la voie des établissements médicalisés. En 2002, les EHPA sont progressivement médicalisés et intégrés au secteur médico-social pour favoriser l'admission des personnes âgées dépendantes, intitulées EHPAD.

Sur le marché de l'hébergement, la place laissée vide entre l'hébergement individuel et ces établissements médico-sociaux est prise par le déploiement d'habitats dits « intermédiaires » collectifs : foyers logements, visant à favoriser la transition dans l'accompagnement de la perte d'indépendance. Ces établissements sont restructurés depuis la loi n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement (39) pour être intitulés Résidence Autonomie. La terminologie de cette Loi montre bien tous les enjeux d'une politique de l'accompagnement de la vieillesse qui peine à s'unifier, et de mesures d'adaptation progressive qui portent en elle l'historique de la dualité entre l'assistance et hospitalité.

L'accompagnement spécifique des personnes âgées avec trouble cognitif s'est donc progressivement adapté à ces évolutions, en suivant la logique soutenue dès la loi de 1905, de favoriser le maintien à domicile par un renforcement de l'aide, et l'institutionnalisation à défaut. Pour autant, la place de la personne âgée avec troubles neurocognitif n'a jamais été clairement définie, n'appartenant ni au champ de la psychiatrie (par son caractère incurable et associée au vieillissement) ni au champ de la vieillesse plus classique, notamment du fait de l'absence d'accompagnement médical dédiée. C'est seulement en suivant la reconnaissance de la Maladie d'Alzheimer que le plan Alzheimer 2008

officialise à la création d'unités spécifiques en EHPAD, unités protégées Alzheimer, autrefois appelées CANTOU, pour Centres d'Activités Naturelles Tirées d'Occupations Utiles - ,en plus des soutiens et répits à domicile lorsque le maintien à domicile n'est plus possible, ou plus souhaité.

Néanmoins, la question du choix du lieu de vie, si elle est fondamentale, et affirmée depuis la Révolution, est conditionnée, comme mentionné plus haut, à la reconnaissance de la capacité décisionnelle. Cette notion de capacité de décision, pierre angulaire du respect de la personne et du respect de ses droits, soulève au moins deux questions essentielles : comment définir, et surtout comment apprécier, évaluer une capacité de décision chez une personne présentant des troubles cognitifs et comment, en cas d'incapacité prendre une décision juste pour autrui ? Ce travail de thèse s'intéressera essentiellement à la première de ces questions.

#### 1.1.5. Reconnaissance de la capacité décisionnelle à travers le droit.

La reconnaissance de la capacité d'un individu à décider pour lui-même est aux fondements de la pensée révolutionnaire issue de 1789. Elle s'exprime par l'expression, dans la déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen, à la fois de l'égalité, notamment en droit (Article 1), et de la liberté (Article 2), incluant le droit à la propriété. Parmi les éléments de rupture ciblés par cette déclaration, on note volonté d'opposition aux enfermements arbitraires, en particulier associés aux lettres de cachet.

Néanmoins, il apparaît très vite qu'à la déclaration des Droits de l'Homme, qui stipule que les personnes majeures sont juridiquement considérées comme capable d'exercer leur jugement, il semble nécessaire d'apporter une pondération, en particulier pour les personnes démentes, en rapport avec les observations médicales de l'époque, et le constat des altérations du jugement.

Ainsi, les liens entre « démence » et capacité décisionnelle au sens juridique se précisent, avec l'application, dans le Code Civil en 1804, des éléments suivants à l'article 489 « Le majeur qui est dans un état habituel d'imbécillité, de démence ou de fureur, doit être interdit, même lorsque cet état présente des intervalles lucides » (40). Il en résulte, dans les articles suivants, que le majeur atteint de démence doit être démis de ses responsabilités et qu'un conseil de famille et/ou une tutelle doit être mis en place pour la prise de décision le concernant. En conséquence, la reconnaissance de son statut de « dément » permet, dans le Code Civil, en 1810, qu'il n'y a « ni crime ni délit, lorsque le prévenu était en état de démence au moment de l'action, ou lorsqu'il a été contraint par une force à laquelle il n'a pu résister ». Duranton, en 1828 (réédition 1844 - (41)) énonce alors que « la démence provient non de la faiblesse des organes mais de leur dérangement, qu'elle est plus ou moins continue selon que les fonctions sont altérées sous un plus ou moins grand nombre de rapports et qu'elle condamne la personne à une enfance qui ne doit finir qu'avec sa vie ».

Toutefois, même si la personne démente ne peut être tenue pour responsable de ses actes, il est du devoir des personnes responsables d'elle que de la faire admettre, par le biais de l'autorité administrative, en « placement d'office dans un établissement pour aliénés » (42). Néanmoins, afin de ne pas replonger dans l'arbitraire de l'Ancien Régime, un contrôle de ce placement est clairement établi dans la loi du 30 juin 1838, et doit obligatoirement inclure une validation à la fois de l'Autorité judiciaire et d'un médecin dans le cadre de ces soins sous contraintes. La pratique est beaucoup moins tranchée, évocatrice d'une disqualification de l'interdiction juridique au profit d'une légitimité médicale (43). A ce titre, l'absence d'identification claire des « vieillards incurables » dans le champ psychiatrique ne favorise pas la reconnaissance du statut des personnes âgées démentes, en particulier en dehors de situations conduisant à des troubles à l'ordre public justifiant d'une admission sous contrainte.

Les progrès de la psychiatrie et de la médecine tout au long du XIXe siècle rendent progressivement caduque la segmentation des catégories d'interdictions initiales. En 1897, Bourgeois (44) écrit que « ce qu'il faut surtout retenir c'est la finalité de la loi : elle a cherché à protéger ceux qui, par la suite de l'altération de leur intelligence, sont incapables de se conduire et d'administrer les biens composant leur patrimoine et ce dans un intérêt public comme dans un intérêt privé. ». Comme l'analyse Thierry Nootens, c'est surtout le critère de *capacité* qui importait, avec les jugements de valeurs et normes sociales de l'époque (45).

Les notions de libertés fondamentales et de respect de la dignité pour tous sont réaffirmées dans la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme en 1948 : « Tous les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droits. Ils sont doués de raison et de conscience et doivent agir les uns envers les autres dans un esprit de fraternité ». Il n'y aura pas d'évolution majeure du droit en termes de

protection des personnes incapables avant la loi du 3 janvier 1968 sur les incapables majeurs. Celle-ci s'inscrit pour autant, d'après ses détracteurs, dans la poursuite de la logique du droit à « opposer un principe de liberté proclamée et la volonté de secourir ou surveiller les plus démunis, souvent contre leur gré » (46), mais vient, dans le même temps, faire évoluer une législation désormais désuète notamment en regard de la pratique ambulatoire de la psychiatrie, et donc de la présence de personnes atteintes de troubles psychiatriques en dehors des centres spécialisés.

L'un des axes majeurs est celui de la dissociation de la protection des biens de la protection de la personne. En ce qui concerne la protection patrimoniale, il s'agit de faire apparaître 3 dispositions : la sauvegarde de justice, la curatelle et la tutelle. La « protection » offerte se base sur une restriction de la capacité à exercer ses droits au profit d'un tiers qui peut, sous couvert d'une assistance (dans la curatelle) ou d'une représentation (dans la tutelle), exercer un contrôle (47). Ces mesures doivent, toutefois, être prononcées en se basant sur 3 principes fondamentaux : la subsidiarité, en renforçant le rôle de l'époux et de la famille, la proportionnalité et l'individualisation.

Concernant la protection de la personne, il était alors établi que ce domaine relevait plus de la déontologie et des choix familiaux que de la loi. Pourtant, certains actes personnels étaient précisés, notamment du fait de l'impact potentiel patrimonial, notamment le droit au mariage, ou la question du choix du lieu de vie.

Ainsi, dans l'article 490-2 du code civil, en 1968, il est mentionné que :

*« Quel que soit le régime de protection applicable, le logement de la personne protégée et les meubles meublants dont il est garni doivent être conservés à sa disposition aussi longtemps qu'il est possible.*

*Le pouvoir d'administrer, en ce qui touche ces biens, ne permet que des conventions de jouissance précaire, lesquelles devront cesser, malgré toutes dispositions ou stipulations contraires, dès le retour de la personne protégée.*

*S'il devient nécessaire ou s'il est de l'intérêt de la personne protégée qu'il soit disposé des droits relatifs à l'habitation ou que le mobilier soit aliéné, l'acte devra être autorisé par le juge des tutelles, après avis du médecin traitant, sans préjudice des autres formalités que peut requérir la nature des biens. Les souvenirs et autres objets de caractère personnel seront toujours exceptés de l'aliénation et devront être gardés à la disposition de la personne protégée, le cas échéant, par les soins de l'établissement de traitement. »*

Pour autant, la Loi de 1968 présente de nombreuses limites. Sur le plan patrimonial, désormais l'enjeu social n'est plus tant de protéger les biens d'une dilapidation, telle que les premières mesures étaient pensées en 1804, que de veiller à ce que la personne à protéger bénéficie des prestations auxquelles elle a droit (48), tout en préservant, autant que nécessaire, son indépendance. En effet, le profil de population ciblée par ces mesures change drastiquement au cours de la 2<sup>e</sup> moitié du XX<sup>e</sup> siècle, à la fois du fait d'une évolution démographique majeure et des réformes sociales précédemment présentées. Il semble donc nécessaire de faire évoluer la protection patrimoniale.

Dans le même temps, l'absence de législation spécifique relative à la protection de la personne est discordante avec l'évolution de la société. En particulier, la reconnaissance du nécessaire consentement de la personne, faisant suite aux procès de Nuremberg entraîne la rédaction de nombreux textes et traités, allant du Code de Nuremberg à la Déclaration d'Helsinki en passant par le Code International d'Éthique Médicale et impose une adaptation de la législation.

Ce sont donc les objectifs de 4 lois majeures des années 2000, que sont la loi du 2 janvier 2002 rénovant l'action sociale et médico-sociale, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la loi du 22 avril 2005, relative aux droits des personnes malades et en fin de vie, et la loi du 5 mars 2007, relative à la protection de la personne vulnérable. Elles ont été renforcées par la loi 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie.

Ces 4 premières lois viennent définir les éléments relatifs à la protection des personnes qui étaient, jusque-là, faiblement représentées dans l'appareil législatif français. Positionnant le « consentement libre et éclairé » comme incontournable dans la relation de soin, elles recentrent le droit du malade sur son autonomie, agissant ainsi en rupture au modèle paternaliste antérieur. Afin d'adapter le modèle aux personnes vulnérables, ou hors d'état d'exprimer leur volonté, elles déclinent ainsi un modèle permettant de compenser l'incapacité décisionnelle de la personne, soit par le biais de directives anticipées soit par le biais de la désignation d'une personne de confiance, soit, par le biais d'une délibération ou procédure collégiale, en dehors des situations d'urgence ou l'expertise médicale reste souveraine.

La loi de 2007 est une évolution du droit des majeurs incapables de 1968, qui vise à la fois à répondre aux besoins de modernisation et à associer protection patrimoniale et protection de la personne (49). Gardant les principes fondamentaux de nécessité, de subsidiarité et de proportionnalité, elle accorde une place spécifique à un système d'accompagnement social personnalisé en amont des mesures de sauvegarde, curatelle et tutelle. La loi restreint spécifiquement ces mesures contraignantes à l'obtention d'un certificat médical établi par un médecin expert, et à l'audition de la personne à protéger, et prévoit des sanctions à l'encontre des personnes mandataires. Dans la dynamique de valorisation de la décision anticipée qui prévoit, pour la protection de la personne, la désignation d'une personne de confiance, la loi de 2007 prévoit la capacité de décider par avance d'un mandataire, par le biais du mandat de protection future. Par ailleurs, la loi mentionne explicitement que les notions d'assistance (curatelle) ou de représentation (tutelle) ne concernent pas les « actes éminemment personnels » tels que les questions de parentalité, ni les « actes personnels de la vie courante », en particulier le lieu de résidence. L'article de 1968, cité précédemment, relatif au choix du lieu de résidence est donc repris, mais renforcé par l'avis préalable d'un médecin expert en cas de nécessité d'accueil d'une personne à protéger dans un établissement sanitaire ou médico-social. Enfin, la loi de 2007 fait le lien avec les lois de protection de la personne de 2002 et 2005, incluses dans le code de la Santé Publique en rappelant que, pour les actes pouvant porter atteinte à l'intégrité du corps humain, l'avis du conseil de famille ou du juge des tutelles soit pris, mais doit s'inscrire en conformité avec les mesures édictées dans les lois de 2002 et de 2005 sur l'autonomie de la personne et/ou la mise en œuvre de mesures anticipées ou la désignation d'une personne de confiance.

Devant l'augmentation des demandes la Loi du 16 février 2015 relative à la simplification du droit civil ajoute une étape préalable aux mesures de curatelles, à savoir la procédure d'habilitation familiale « permettant de le représenter ou de passer certains actes en son nom sans qu'il soit besoin de prononcer une mesure de protection judiciaire ».

L'arsenal législatif en France, depuis le Code Civil en 1804 jusqu'à 2015 a donc largement évolué en faveur, d'une part, de la protection de l'autonomie de la personne, même vulnérable, et, d'autre part, de la mise en œuvre, en cas d'identification d'une altération de cette capacité décisionnelle, d'un accompagnement substitutif gradué et contrôlée par l'autorité judiciaire. Ces mesures, toutefois, ne peuvent être mises en œuvre qu'une fois l'émission d'un certificat médical descriptif de l'altération des capacités cognitives et de son évolution prévisible établi.

Or, comme le mentionne Anne Caron-Déglise en 2014 (50), c'est précisément cette évaluation qui, désormais, questionne. Le profil des majeurs incapables, depuis l'introduction de cette mesure au XIXe siècle, a radicalement changé, autant que les connaissances médicales et neuropsychologiques ont évolué. Dans le même temps, et comme en témoigne la démographie des personnes sous protection, désormais, l'application des mesures de protection n'est plus, pour la majorité, destinée à des personnes relevant de pathologies psychiatriques, mais bien souvent, à des personnes relevant d'une spécialité plus récente qu'est la gériatrie. La complexité de l'évaluation de l'aptitude décisionnelle, dans le cadre de ces pathologies neuro-évolutives doit amener à développer des outils d'évaluation plus spécifiques, et adaptés à la pratique gériatrique, pour protéger les intérêts des personnes vulnérables. C'est l'objectif de ce travail de thèse.

## 1.2. La démarche de soins gériatriques : une approche centrée sur le patient

### 1.2.1. La gériatrie, spécialité transversale et pluridisciplinaire

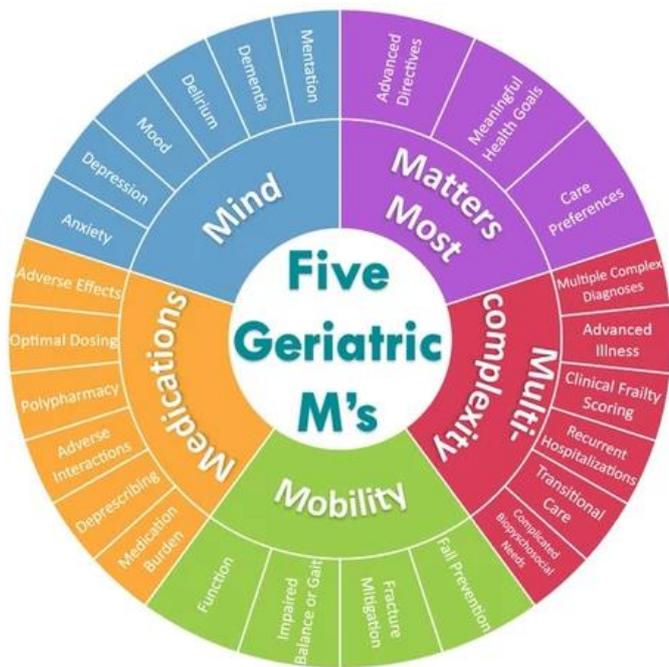
Le vieillissement de la population, en particulier dans les pays occidentaux, a bouleversé les fonctionnements de la société, et a conduit à réformer les politiques sociales, sanitaires et les structures d'hébergements. Accompagner et anticiper ces évolutions nécessitait, dans le même temps, une connaissance des mécanismes physiologiques du vieillissement. De ces constats sont nés, d'une part la gérontologie, qui est à la croisée des sciences du vieillissement (sciences sociales, sciences humaines, physiologie, médecine) et d'autre part, plus spécifiquement, la gériatrie, qui est la spécialité médicale du vieillissement.

Dans l'introduction des « leçons cliniques sur les maladies du vieillard et les maladies chroniques », Charcot, en 1881, présente ainsi les éléments : « le cours que nous inaugurons aujourd'hui est destiné à vous faire connaître les caractères généraux qui distinguent les pathologies du vieillard de celles des adultes, et à fixer votre attention sur quelques-unes des maladies qu'on rencontre plus spécialement dans les asiles consacrés à la vieillesse. » Allant plus en avant dans cette direction, le médecin américain d'origine autrichienne Nascher établi, en 1909, la nécessité, dans une publication scientifique, d'établir une nouvelle spécialité médicale, la **gériatrie** (51), et fonda dans les suites, la *New York Geriatrics Society* en 1915 (52)

Dans son propos introductif, rédigé par Abraham Jacobi, l'un des fondateurs de la pédiatrie américaine, l'article *geriatrics* met déjà en avant la complexité de la polypathologie et de la polymédication comme enjeu d'accompagnement des personnes âgées malades (53). La gériatrie se structurera ainsi, graduellement au cours du XXe siècle, comme la spécialité médicale relative aux personnes âgées. L'augmentation progressive de l'espérance de vie dans les pays occidentalisés amènera à redéfinir l'âge d'inclusion dans la spécialité à 75 ans. Suivant les dynamiques américaines et européennes, la France reconnaît la spécialité gériatrique en 2004, faisant suite à la pratique d'une médecine gériatrique depuis de nombreuses années. En référence aux circulaires et lois d'accompagnement du vieillissement, la circulaire DHOS/02 n°2007-117 du 28 mars 2007 relative à la filière de soins gériatriques mentionne que « Les patients âgés doivent pouvoir bénéficier d'un continuum de prise en charge, sans rupture, au fur et à mesure de la gradation des soins requis. Seule une offre de soins adaptée est susceptible de leur assurer un parcours sans perte de chance et de réduire le risque d'installation ou d'aggravation d'une dépendance ». Cette circulaire définit ainsi l'offre gériatrique territoriale, au sein d'une dynamique de filière intégrant autant l'offre de court séjour, que l'accès aux évaluations médicales ambulatoires, le recours aux équipes mobiles et l'accompagnement en soins de réadaptation et réhabilitation.

Les principaux axes de la pratique gériatrique reposent sur la nécessité d'un accompagnement transversal de patients présentant des comorbidités avec, pour conséquence, à la fois une polymédication et une vulnérabilité sociale, visant, dans la logique historique précédemment décrite, à accompagner l'entrée dans la dépendance. La gériatrie n'est donc pas une spécialité centrée sur un organe, mais sur l'accompagnement et la prise en soin d'une personne âgée polypathologique et complexe. Elle présente donc à la fois un rôle de prévention, notamment de la fragilité, d'évaluation de la complexité, d'expertise dans la gestion des décompensations aiguës, et d'accompagnement dans les processus de réhabilitation autant que dans la gestion de la fin de vie (54). Pour mener à bien ces missions, la gériatrie s'appuie sur une dynamique pluridisciplinaire et interprofessionnelle.

Il est clairement mentionné dans la circulaire de 2007 de la DHOS que « La filière doit également organiser l'accompagnement et les soins pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de



[FIGURE 7 : les 5M's de la pratique gériatrique selon la société américaine de gériatrie; Image GeriAcademy]

### 1.2.2. Les soins centrés sur le patient.

La démarche de soins centrée sur le patient (« patient centred care » (56,57) dans la littérature anglo-saxonne) est concomitante des réflexions menées depuis la fin du XXe siècle sur l'autonomisation du patient dans le modèle thérapeutique. Les progrès techniques et technologiques de la 2<sup>e</sup> moitié du XXe siècle ont conduit à générer des situations de vulnérabilité. En effet, aujourd'hui, devant une décompensation aigüe d'organe et/ou la mise en évidence d'une pathologie chronique, rares sont les situations courantes, en dehors des maladies d'Alzheimer et apparentées, où il n'existe pas, a minima, une proposition thérapeutique. Cela peut conduire à une forme d'escalade thérapeutique, et à une prise en charge conduisant à chroniciser des situations complexes pour lesquelles l'accompagnement initial n'avait pas été pensé.

En conséquence, l'enjeu des soins centrés sur la personne est de se questionner si la réalisation possible d'un acte est la meilleure chose à faire (58) en accord avec les souhaits du patient. Il s'agit alors de s'inscrire dans une logique de partenariat où le patient est reconnu au sein de l'ensemble des intervenants comme l'acteur principal. Cela permet d'aboutir à une prise de décision partagée, reposant sur l'élaboration d'un projet de soin défini par les objectifs du patient, et régulièrement réévalué selon l'évolution de son état de santé (59), mais aussi de ces besoins, objectifs et capacités (60).

Lorsque la personne âgée, potentiellement atteinte de troubles neurocognitifs, n'est plus en capacité de donner un avis éclairé sur sa situation, les éventuelles directives anticipées (*qui sont contraignantes depuis la loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie*), l'avis de la personne de confiance et une procédure collégiale doivent permettre d'éclairer le positionnement médical (61).

Pour limiter les décisions pour autrui, l'anticipation est le maître-mot de la prise en charge (62), qui doit s'accompagner, comme en témoigne une récente revue de la littérature, d'une communication

maladies apparentées », clarifiant le positionnement entre psychiatrie, neurologie et gériatrie. Elle légitime, en particulier dans les situations complexes avec intrication de troubles neurocognitifs et d'éléments psychiatriques, l'émergence de la gérontopsychiatrie (55).

Ainsi, dans le giron de la gériatrie et de l'accompagnement des patients âgés, atteints de maladies neurodégénératives, le rôle du gériatre est central dans l'établissement d'un projet personnalisé de soin. Pour cela, il est nécessaire de déterminer les objectifs de la personne âgée en termes de qualité de vie, et d'accompagner au mieux sa vulnérabilité.

spécifique, et d'une validation du projet avec la personne concernée (63). Ce projet de prise en soin inclut donc à la fois une composante médicale, mais aussi une intrication avec l'accompagnement social, médico-social, le lieu de vie, la mobilisation des aidants. L'ensemble de ces paramètres étant interconnectés dans la dynamique relative au projet centré sur la personne. C'est d'ailleurs dans cet esprit qu'en cas d'entrée en institution, un projet doit être rédigé. Malheureusement, comme le souligne le dernier rapport du Défenseur des Droits, en Mai 2021 (64), celui-ci est rarement formalisé, interrogeant l'appropriation par la personne de son institutionnalisation, mais aussi le consentement à ce projet de vie, surtout dans le contexte sanitaire lié à la pandémie à COVID-19 qui a exacerbé cette vulnérabilité (65).

Ainsi donc, nous avons établi jusqu'alors que l'accompagnement d'une personne âgée atteinte d'un trouble neurocognitif repose désormais, y compris sur le plan juridique, sur son consentement pour établir un projet centré sur ses objectifs en termes de qualité de vie, en particulier quand il s'agit d'adapter son lieu de vie.

Potentiellement, cela implique de pouvoir :

- Établir l'aptitude décisionnelle, ou à l'inverse l'incapacité, d'une personne âgée, atteinte de troubles neurocognitifs à décider pour elle-même
- En cas d'incapacité, se baser sur ce qu'elle aurait pu antérieurement exprimer comme souhait
- ou, à défaut, prendre une décision par substitution, et en collégialité, pour représenter, au mieux, les souhaits de la personne.

Néanmoins, une fois ces principes établis, et tels qu'ils sont rappelés dans le dernier avis du CCNE sur le consentement en Juin 2021 (66), la question des modalités d'évaluation de l'aptitude décisionnelle se pose. En effet, si les principes initiaux, notamment relatifs aux certificats circonstanciés se basaient sur les données à jour de l'époque, à savoir l'évaluation clinique du médecin expert, les bouleversements apportés par les neurosciences ces dernières années posent la question de l'aide que pourrait apporter la neuropsychologie, et en particulier avec le support de l'imagerie neuro-fonctionnelle, pour évaluer l'aptitude décisionnelle de la personne, et ainsi, favoriser l'expression d'une autonomie décisionnelle autant que les capacités cognitives spécifiques le permettent.

Nous repositionnerons ici, dans un premier temps, l'avancée des données actuelles sur les modèles de prise de décision en neuropsychologie, avant de présenter une revue systématique de la littérature menée pour explorer les modalités spécifiques du vieillissement, et une méta-analyse explorant les aires impliquées dans la prise de décision risquée.

Dans un deuxième temps, en s'appuyant sur ces données, et sur les modifications que les processus neurodégénératifs impliquent, nous proposerons un modèle d'étude, par le biais d'un protocole innovant alliant pratique clinique, neuropsychologie, neuroimagerie et entretiens semi-dirigés.

Enfin, nous présenterons les résultats initiaux obtenus en partenariat avec le centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, au Québec, sous forme de preuve de concept de notre protocole.

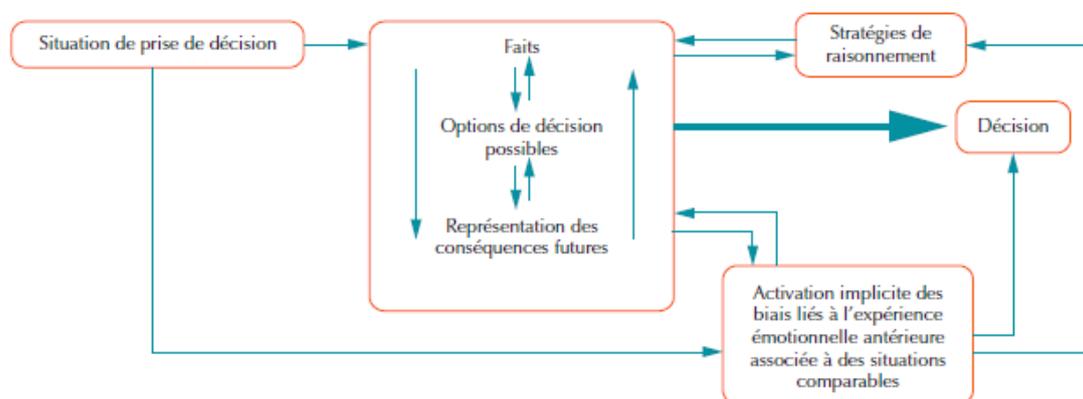
## 2. Vieillesse et prise de décision

### 2.1. Modalités d'évaluation de la capacité décisionnelle et ses limites

#### 2.1.1. Quelle évaluation de l'aptitude décisionnelle en neuropsychologie ?

En neurosciences, l'étude des processus associés à la prise de décision (« décision-making ») est un champ en pleine expansion. La prise de décision fait référence à un processus qui comprend plusieurs étapes allant de l'analyse d'un problème à la prise de mesures pour le résoudre, en tenant compte des conséquences à court, moyen et long terme. Dans le domaine médical, la capacité à prendre une décision repose sur la capacité à fournir un consentement éclairé. La prise de décision a été décomposée en trois étapes cognitives : (i) la génération d'options ; (ii) l'évaluation des options ; et (iii) le lancement de l'action.

En neuropsychologie, dans *l'erreur de Descartes*, les travaux de Damasio en 1995 mentionnaient déjà, à partir de l'étude d'une situation de lésion frontale, que l'aptitude à la prise de décision repose sur l'intrication de facteurs rationnels et émotionnels pondérés par des processus cognitifs, à l'origine de la théorie des marqueurs somatiques. En effet, en plus de mobiliser les fonctions sensorielles nécessaires à la communication et les compétences linguistiques impliquées dans l'intégration des informations, la prise de décision implique des processus neuropsychologiques complexes. Ainsi, la prise de décision fait largement partie du fonctionnement exécutif et implique d'autres processus tels que la flexibilité, l'inhibition, la mémoire de travail et la reconnaissance des émotions. L'altération d'une ou plusieurs de ces fonctions, telle que l'on peut les retrouver à la suite de processus tumoraux, traumatiques, neurotoxiques ou neurodégénératifs impacte alors à plus ou moins grande échelle les processus conduisant à une prise de décision, et donc l'aptitude au consentement.



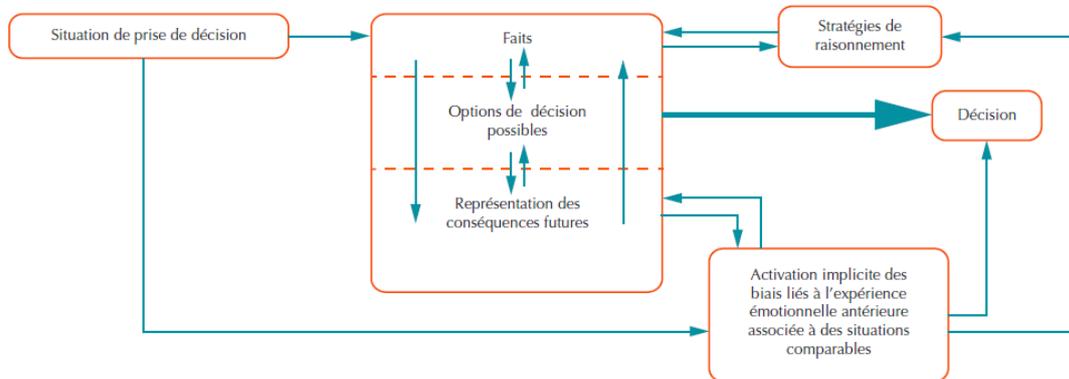
[FIGURE 8 : Etapes impliquées dans la prise de décision, Allain, 2013, adapté en français de Bechara]

En neuropsychologie, l'évaluation des compétences décisionnelles distingue 3 niveaux de décision (Allain, 2013) :

- la décision sans prise de risque, dite « sous certitude », quand les conditions résultantes des choix sont connues et fixes,

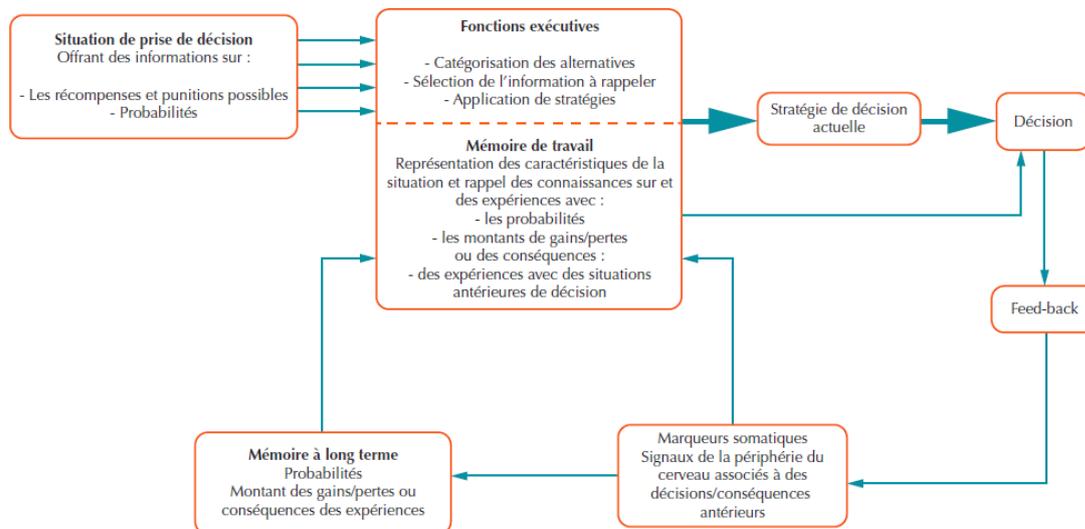
- la décision associée à une prise de risque,
  - dite « sous ambiguïtés » si les probabilités de succès ou d'échec sont inconnues. La décision se repose alors sur des projections théoriques et impactées par le vécu personnel.

A. Décision sous ambiguïté



- dite « sous risque » si les probabilités de survenues des différentes options sont connues, ou apprises en cours d'expérience. La décision repose alors sur une balance individuelle, basée sur l'expérience, entre choix sûr et choix risqué (Bechara, 2005).

B. Décision sous risque



[FIGURE 9 : Synthèse des processus impliqués dans les prises de décisions risquées A – sous ambiguïté et B – sous risque, Allain, 2013]

Les prises de décisions en santé relèvent des prises de décision risquées, et le consentement ou le refus sont donc associés à une forme de prise de risque. Les préférences en matière de risque diffèrent souvent selon que les personnes font des choix basés sur des probabilités décrites ou sur une expérience directe dans des tâches comportementales.

Ainsi, l'obtention d'un consentement à une stratégie médicale ou médico-sociale peut donc être mise en difficulté par cette dissociation entre discours et fonctionnement des compétences neuropsychologiques nécessaires. Les données les plus récentes montrent qu'une simple évaluation

neurocognitive de repérage tel qu'un score au MMSE ou à la MoCA ne peut suffire à évaluer l'aptitude décisionnelle d'une personne en situation de vulnérabilité, renforçant d'une part l'importance de la nécessité des prises de décision partagées, et, d'autre part, des évaluations neuropsychologiques voire neuro-fonctionnelles complémentaires en cas de doute sur les aptitudes décisionnelles.

Pour mettre en œuvre un processus de prise de décision, il est, en effet, nécessaire de mobiliser diverses fonctions cognitives : d'une part la mémoire, d'autre part les fonctions exécutives, en particulier l'inhibition et la flexibilité mentale, mais aussi la cognition sociale, la conscience de ses propres limites (l'anosognosie), la planification, et, concernant la gestion du risque, l'aptitude à faire preuve de jugement puis à gérer la prise de risque selon les gains et pertes.

L'évaluation des premières fonctions repose sur les batteries de tests neuropsychologiques classiques, adaptées à l'âge. Par exemple, en gériatrie, outre les tests globaux tels que la MoCA (67) ou le MMSE (68), on utilise les Trail Making Test (TMT) A et B (69) pour évaluer la flexibilité mentale, ou le test de Stroop Victoria (70) pour l'inhibition. L'aptitude au jugement, l'une des compétences mobilisées dans le processus décisionnel peut être évaluée par le Judgment Assessment Tool (71), développée récemment au Québec et validée en Français y compris auprès de patients atteints d'une Maladie d'Alzheimer, pour bien différencier l'atteinte du jugement d'un trouble neurocognitif majeur.

Concernant les tâches de prise de décision risquée, divers paradigmes ont été développés. Le principe est le même : il s'agit initialement de proposer une tâche de prise de risque à choix multiples, associés à des gains ou des pertes différents selon les stratégies choisies. La tâche est menée sans expliquer les probabilités associées aux choix. Ainsi, la première partie du choix est une tâche de prise de décision sous ambiguïté, puisqu'il s'agit d'explorer les stratégies existantes et de comprendre les règles, tandis qu'une fois une courbe d'apprentissage établie, la tâche bascule sous une tâche dite « sous risque » car le sujet a connaissance des probabilités de succès à partir de sa propre expérience de l'épreuve et donc de sa capacité à intégrer le feedback.

Le test de l'Iowa Gambling Task (IGT) (72) est l'un des tests de prise de décision en situation d'incertitude les plus fréquemment utilisés. Il évalue de façon particulière le fonctionnement du cortex préfrontal ventro-médian (et particulièrement orbito-frontal). Ce test mobilise également l'ensemble des fonctions exécutives, dont le cortex dorso-latéral, et fait jouer les processus émotionnels (72,73). Il s'agit d'une tâche de choix de cartes aux seins de 4 piles distinctes, afin d'optimiser ses gains financiers. Pour cela, il existe 2 tas avantageux et 2 tas désavantageux. Le sujet réalise 100 tirages successifs d'un tas de cartes, sachant que certains tas font augmenter les gains et d'autres font perdre de l'argent. Le sujet reçoit un feedback indiquant combien d'argent a été gagné et perdu après chaque sélection, mais il ne sait pas à quels tas sont liés les gains ou les pertes. Il doit apprendre à partir du feedback sur ses sélections et, en retour associer ces préférences aux tas de cartes les plus avantageux pour augmenter ses gains. L'analyse des stratégies de choix est décomposée en 4 parties (0-25 ; 26-50 ; 50-75 ; 76-100) afin d'objectiver une stratégie de choix permettant d'optimiser les gains.

D'autres tâches comme le Game of Dice Task (GDT) (74), le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (75) ou la Balloon Analog Risk Task (BART) (76) se basent sur le même modèle.

La BART modélise le comportement à risque dans le monde réel à travers le cadre conceptuel de l'équilibre entre le potentiel de récompense et le potentiel de perte. Dans la tâche d'origine, on présente au participant un ballon et on lui offre la possibilité de gagner de l'argent en gonflant le ballon en cliquant sur un bouton. Chaque clic fait gonfler progressivement le ballon et ajoute de l'argent à un compteur jusqu'à un certain seuil, à partir duquel le ballon est sur-gonflé et explose. Ainsi, chaque pompe présente un risque plus élevé, mais aussi un potentiel de récompense plus important. Si le

participant choisit d'encaisser avant l'explosion du ballon, il récupère l'argent gagné pour ce parcours, mais si le ballon explose, les gains pour cet essai sont perdus. Les participants ne sont pas informés des points de rupture des ballons.

## 2.1.2. Place de la neuro-imagerie fonctionnelle

### 2.1.2.1. Les techniques courantes d'imagerie neuro-fonctionnelle utilisées auprès des personnes âgées.

**L'IRM fonctionnelle** (IRMf) est devenue un outil incontournable dans le champ de la recherche neuroscientifique, développé depuis le début des années 1990. Il s'agit d'une technique d'imagerie permettant l'exploration fonctionnelle du cerveau, et souvent associée à une imagerie morphologique IRM. Elle permet de rendre compte des phénomènes hémodynamiques liés à une activité cérébrale (77). Elle est basée sur un contraste lié à la variation de la déoxyhémoglobine et de l'oxyhémoglobine, plus communément appelé « contraste BOLD » pour Blood Oxygenation Level Dependent. En effet, l'augmentation de l'activité cellulaire neuronale est responsable d'une augmentation rapide de la perfusion cérébrale locale (réponse hémodynamique). Celle-ci se traduit par une élévation de la concentration de l'oxyhémoglobine dans le sang artériel, qui surpasse la consommation locale. Il y a donc une baisse du rapport déoxyhémoglobine/oxyhémoglobine. Or, la déoxyhémoglobine et l'oxyhémoglobine ont des propriétés magnétiques différentes. La première est un agent paramagnétique à effet de susceptibilité dominant (c'est-à-dire qu'elle réduit le signal IRM), alors que la seconde est diamagnétique, elle ne modifie presque pas le champ magnétique local. Le contraste BOLD est basé sur cette différence. Ainsi lors d'une activation cérébrale, il existe à la fois une baisse de la concentration locale de déoxyhémoglobine (paramagnétique) qui se traduit par une diminution de l'effet T2\*. D'autre part, l'augmentation du flux sanguin en elle-même est responsable d'une augmentation de l'effet T1. La résultante de ces deux effets (T1 augmenté et T2\* diminué) est un hyper signal, traduction de l'activation neuronale locale, en réponse à une tâche. Ainsi, par exemple, la réalisation de tests fonctionnels de prise de décision sous IRM fonctionnelle permet une analyse fine des recrutements des différentes aires entre cortex pré-frontal dorso-latéral et ventro-médian (78).

**L'EEG-Haute-Résolution** (EEG-HR). C'est une technique d'analyse électromagnétique du fonctionnement cérébral avec une excellente résolution temporelle, et une assez bonne résolution spatiale. Ceci permet, lors de tests fonctionnels de prise de décision, une analyse fine de la temporalité de l'activation des aires frontales et pré-frontales (79–81). L'EEG-HR est une méthode de mesure de l'activité cérébrale, peu coûteuse et transportable jusqu'au patient. Par rapport à l'EEG conventionnel, cette méthode permet l'enregistrement simultané d'un grand nombre de canaux ce qui augmente la visibilité des réponses corticales en donnant une représentation de l'ensemble de l'activité électrique neuronale. De plus, en projetant les électrodes sur la surface du scalp extraite de l'IRM (ou d'une IRM standardisée), il est également possible de corréliser ces activités électriques enregistrées en surface avec l'anatomie sous-jacente. Grâce à des systèmes de reconstruction de sources complexes, une représentation tridimensionnelle précise des aires fonctionnelles lors d'une tâche cognitive peut être obtenue. Bien que la résolution spatiale d'une telle méthode reste moindre que pour l'IRM fonctionnelle (IRMf), l'EEG haute-résolution permet tout de même de localiser avec précision des sources localisées en profondeur dans le cortex.

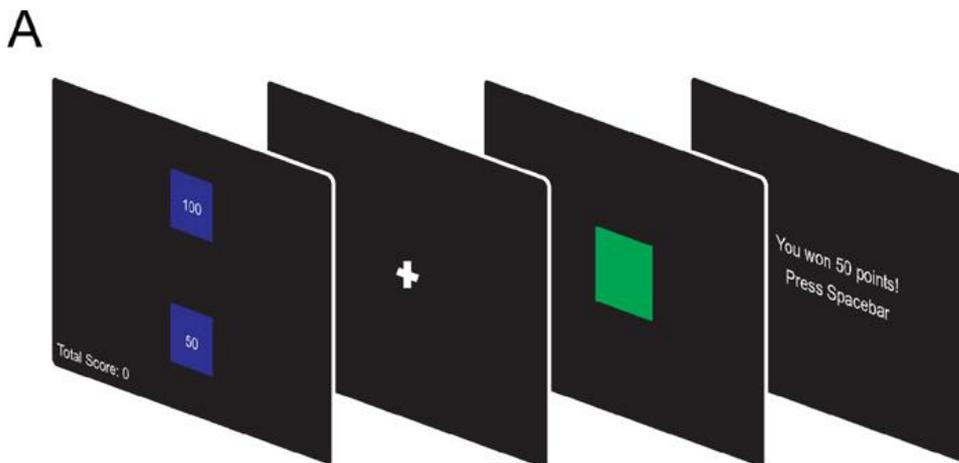
D'autres techniques d'imagerie ont été récemment développées, notamment l'oxymétrie cérébrale ou NIRS (Near-infrared spectroscopy) et la tomographie par émission de positons, dénommée PET ou PET scan pour « positron emission tomography », mais restent pour l'instant minoritaires dans la littérature.

### 2.1.2.2. Taches spécifiques de prise de décision adaptées à l'imagerie neuro-fonctionnelle

Plusieurs protocoles de tâche de prise de décision ont été appliqués en neuroimagerie, en particulier en IRMf et en EEG-HR pour étudier les processus neuronaux impliqués. Ainsi, la version informatique de l'IGT a été validée, permettant son utilisation en EEG-HR (80) et en IRM fonctionnelle (82). De plus, afin d'optimiser sa réalisation, un modèle simplifié, binaire, a été validé en EEG-HR (83). De même, la Balloon Analogue Risk Task (BART) a été validée en IRMf (84)

#### Utilisation de l'IGT en neuro-imagerie

Plusieurs modèles ont été développés, sur la base de tâches informatisées, pour permettre l'utilisation de l'IGT en neuroimagerie. Ainsi, l'utilisation de cette tâche est désormais possible en EEG-HR (80) et en IRM fonctionnelle (82). Un modèle simplifié à un choix binaire, avec donc seulement 2 piles de cartes, à été développé pour faciliter son utilisation par des populations ayant une vulnérabilité cognitive (83). Si le but est toujours d'obtenir le meilleur score possible, cette étude de la prise de décision en condition d'incertitude est simplifiée par rapport à l'IGT original. Les participants ont la possibilité de choisir entre des petits paris (50 points) ou des gros paris (100 points), les petits paris ayant une probabilité de gain de 60% et les gros paris une probabilité de gain de 40%, en appuyant sur un boîtier réponse. Cette simplification de la tâche à un choix entre deux options est ainsi adaptée à la population étudiée dans le projet. 4 blocs de 100 essais sont proposés aux participants, avec une pause entre chaque bloc. Le détail précis du protocole expérimental est décrit dans Oberg et al., 2011 (83).



[FIGURE 10 : aperçu de la présentation de l'IGT pour son analyse en EEG, from d'Oberg et al., 2011]

Tout comme dans l'IGT original, la stratégie optimale sur le long terme est de choisir les petits paris afin de maximiser le score final. Le score final sert donc d'indicateur de la capacité de prise de décision en condition d'incertitude.

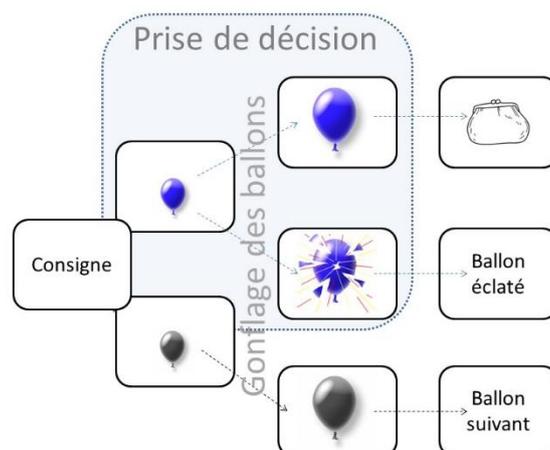
Par ailleurs, l'étude des potentiels évoqués par EEG permet d'évaluer la qualité de la réponse cérébrale précoce (Feedback-related negativity, onde FRN) et tardive (onde P300) lors du traitement du gain, mettant en évidence un éventuel dysfonctionnement dans la mise en place de la stratégie de prise de décision des patients.

## Utilisation de la BART en IRM fonctionnelle

Il s'agit d'une tâche où le participant gonfle des ballons virtuels. Chaque insufflation est associée à une augmentation des gains potentiels, mais aussi à un risque d'explosion du ballon, entraînant la perte des gains associés. Classiquement, chaque ballon a un potentiel maximal de 12 insufflations actives (1 à 13). Le participant, sans connaître ce paramètre, a consigne d'obtenir le plus grand score possible à la fin de la tâche. Cette tâche a été déclinée et validée pour une utilisation en IRM fonctionnelle (51). Classiquement, elle suppose une alternance de 2 types de ballons : les ballons gris et les ballons bleus. Les ballons gris servent de contrôle : les participants ont la consigne de les gonfler au maximum, il n'y a ni gain, ni risque d'explosion. Les ballons bleus sont associés à une prise de décision, les participants pouvant, à chaque insufflation, décider de poursuivre ou de mettre en cagnotte. Le paradigme initial de Lejuez suppose un risque d'explosion proportionnel à la taille du ballon.

L'analyse comportementale repose classiquement sur le nombre de pompes moyen par ballon servant de tests à l'analyse comportementale, à savoir les ballons bleus. La prise de risque est donc évaluée en pondérant le nombre de pompe ajustée par le taux de mise en cagnotte, et donc en calculant le nombre moyen de pompe avant mise en cagnotte. Plus ce score est bas, plus il est en faveur d'un comportement conservateur, plus il est élevé, plus il est en faveur d'une prise de risque. L'élaboration d'une stratégie est évaluée par le taux d'explosion. Le temps de prise de décision est calculé en comparant le temps moyen par insufflation entre les ballons bleus et les ballons gris. En effet, les ballons gris n'étant pas associés à une décision, le temps supplémentaire entre le stimulus et l'activation de la commande lors des sessions de ballons bleus est associé au temps de décision entre la poursuite des insufflations (avec risque d'explosion) et la mise en cagnotte.

En IRM fonctionnelle, trois types d'analyses sont classiquement réalisées : les analyses des ballons gris uniquement (contrôle sans décision : tâche motrice en réponse à un stimulus), les ballons bleus uniquement (tâche motrice en réponse à un stimulus avec prise de décision) et les analyses par contrastes des ballons bleus – ballons gris ciblant ainsi uniquement la différence, soit uniquement la prise de décision risquée. Ces analyses ont été faites pour chaque individu, puis elles sont compilées. Les analyses ont pour but de mettre en évidence les aires cérébrales impliquées dans la prise de décision sous condition risquée. Les périodes de gonflage sont les périodes étudiées dans ce cadre.



[FIGURE 11 : Schéma descriptif de la présentation de la BART pour les participants, adaptée de Lejuez et al.]

## 2.2. Quels sont les principales modifications relatives à la prise de décision objectivées dans le vieillissement ? Une revue de la littérature (Article 1)

Afin de mieux identifier s'il existe des spécificités propres au vieillissement dans la prise de décision, nous avons réalisé une revue de la littérature. Cet article a été publié dans *European Geriatric Medicine*, en février 2020, sous la référence suivante :

Tannou, T., Koeberlé, S., Aubry, R., Haffen E. *How does decisional capacity evolve with normal cognitive aging: systematic review of the literature*. Eur Geriatr Med 11, 117–129 (2020). <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00251-8>

Le résumé en français est le suivant :

### **Objectif**

Le vieillissement est associé à des besoins accrus liés à des décisions complexes, notamment dans les domaines médical et social. Cependant, la complexité de la prise de décision implique de nombreuses fonctions et structures neurologiques qui sont potentiellement altérées par le vieillissement cognitif.

### **Méthodologie**

Une revue systématique a été menée conformément aux directives PRISMA pour examiner les changements dans la prise de décision survenant dans le vieillissement cognitif normal. Les mots-clés " prise de décision " et " vieillissement normal " ont été utilisés pour trouver les études cliniques et les analyses documentaires portant sur ces changements.

### **Résultats**

Au total, 97 articles ont été pris en compte dans l'examen, et 40 articles ont finalement été sélectionnés, dont 30 études et 10 analyses documentaires. Les données de ces études étaient de qualité inégale et trop disparates pour permettre une méta-analyse selon les critères PRISMA. Néanmoins, un résultat clé de l'analyse est la diminution de la vitesse de traitement avec le vieillissement. Dans les situations de décision ambiguës, l'altération du système ventromédian est associée à des changements dans les profils de motivation. Ces changements peuvent être compensés par l'expérience. Cependant, des difficultés apparaissent pour les adultes âgés dans le cas de décisions ponctuelles, très fréquentes dans les domaines médicaux ou médico-sociaux.

### **Conclusions**

Le vieillissement cognitif est associé à un ralentissement de la vitesse de traitement des décisions, notamment dans les situations ambiguës. Cependant, les processus de prise de décision qui sont basés sur l'expérience et les cas où l'on dispose de suffisamment de temps sont moins affectés par le vieillissement. Ces résultats mettent en évidence la relativité des capacités de prise de décision dans le vieillissement cognitif.

Il est présenté ici dans son intégralité, en anglais.

### 2.2.1. Introduction

The aging of the population (85) has complexified the management of polyopathy, as frailty and complex interactions between functional, psychological and social problems (86) are associated with an increase in the use of healthcare services and frequent hospitalizations (87). These, in turn, inevitably require from patients to make a large number of health decisions, as they need to choose between therapeutic strategies, or address medico-social issues. According to the different legislations related to the patient's freedom of decision, each medical procedure must be subject to the consent of the patient, if he or she has the capacity to give consent (88,89). All health decisions are explicitly based on free and informed consent, which requires both cognitive autonomy and decision-making abilities (90). Thus, a complex phenomenon such as decision-making is particularly and frequently solicited during aging. Seniors, whose decision-making processes have been modified by aging, may potentially make uninformed choices. Consequences of these difficulties in decision-making do not only concern the medical field. They also impact daily life situations and therefore influence economic activities related to aging.

The complexity of decision-making lies in the simultaneous consideration of all available options. Each option is assigned with a subjective value and potential risks. The choice of an option must then occur, and involves executive processes. Finally, there is a retrospective reassessment, i.e. a comparison of the result obtained with the expected result (91). The entire process requires the mobilization of attentional resources, working memory and executive functions. The data related to options, values and risks must be processed quickly. The choice is also made in relation to the memory of similar events that were previously experienced or learned, thus giving rise to an informed decision (92).

The uncertainty level associated with decision-making allow us to differentiate between three categories of decision-making in neuropsychology (93): decision-making under certainty, decision-making under risk, and decision-making under ambiguity. In the first category, the decision is only based on certain known parameters. In the following two categories, decision-making processes are involved for risk assessment and mobilization of judgment skills (71,94). In the "under-risk" decision-making model, the probability of the risk occurring is known in advance, and can be evaluated on the basis of experience. In the "under-ambiguity" model, decision-making is based on personal and theoretical projections. Decision-making models in complex situations refer to under-risk and under-ambiguity models (95).

Among the hypotheses put forward in the field of cognitive aging, some researchers raised the question of age-related functional changes affecting mental processes and anatomical or neurobiological structures or circuits of decision-making (96,97). Age-related changes concern cognition, emotions, motivation and neural substrates (98), and mainly occur in the prefrontal cortex (99). These modifications alter decision-making capacities during aging (100). Several questions remain, however, as to how decisional autonomy could be better assessed in older adults.

To draw a more global picture of physiological modifications occurring in decision-making with aging, we performed a systematic review of the literature. We explored this question in terms of neurological function and performance, in neuropsychological and behavioural tasks. Our review specifically focused on the function of the prefrontal cortex.

## 2.2.2. Methodology

### 2.2.2.1. Search strategy

A bibliographic search was performed in the following databases : PubMed (Medline), Psych'Info and the Cochrane Library. The search included all articles and reviews published up to August 31, 2018, without restriction on the start date and language. The search strategy combined the terms "Decision-making" AND "normal aging", without limiting the fields in which these terms appeared.

### 2.2.2.2. selection of publications for inclusion

The review was performed in accordance with the PRISMA guidelines (101). Two researchers (SK and TT) independently reviewed all the results of the initial search. After removing duplicates, titles and abstracts were reviewed independently by the two reviewers to select suitable publications for full-text review. After reviewing the list of search results, the reviewers pooled their results. In case of discordance, the abstract was reviewed again and discussed by both reviewers, and then presented to a third reviewer (RA), until consensus was reached. Then, the lead author (TT) reviewed all the selected articles, and extracted all the data pertaining to the understanding of potential changes in decision-making processes during physiological aging. The quality of the studies included was assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS) (102). NOS scores of  $\geq 7$  were given to high-quality studies, and scores of 5–6 for publications of moderate quality. Details of quality criteria are available in Appendix on-line.

### 2.2.2.3. inclusion criteria

We included any clinical study or literature review dealing with changes to decision-making processes occurring during human physiological aging. We also included studies with healthy subjects comparing younger and older populations . In cases where patients with cognitive impairment were included in the study, the publication was considered in the present review if healthy older adults were also included and compared to younger ones.

The age criterion for aging was set at 65 years and over (unless a higher age threshold was already applied in the publication).

### 2.2.2.4. exclusion criteria

Publications were excluded from the present review in the following cases:

- Publications that dealt with decision-making by medical staff, about patients' choices and associated processes (e.g. advance directives, surrogates, power of attorney for health, etc.). Indeed, a semantic bias in the keywords led to the inclusion, under the term "Medical decision-making", of both the decision-making processes of patients in medical strategies, and the decisions taken by medical teams regarding therapeutic strategies associated with aging. The second situation does not correspond to our field of interest;
- Animal studies;
- Studies on the effect of aging on memory functions, if the studies were not associated with decision-making or analysis of executive functions;
- Studies on the effects of aging on non-cognitive functions (e.g. motor or sensory functions);
- Viewpoint articles, or theoretical articles without analysis of the literature.

## 2.2.3. Results

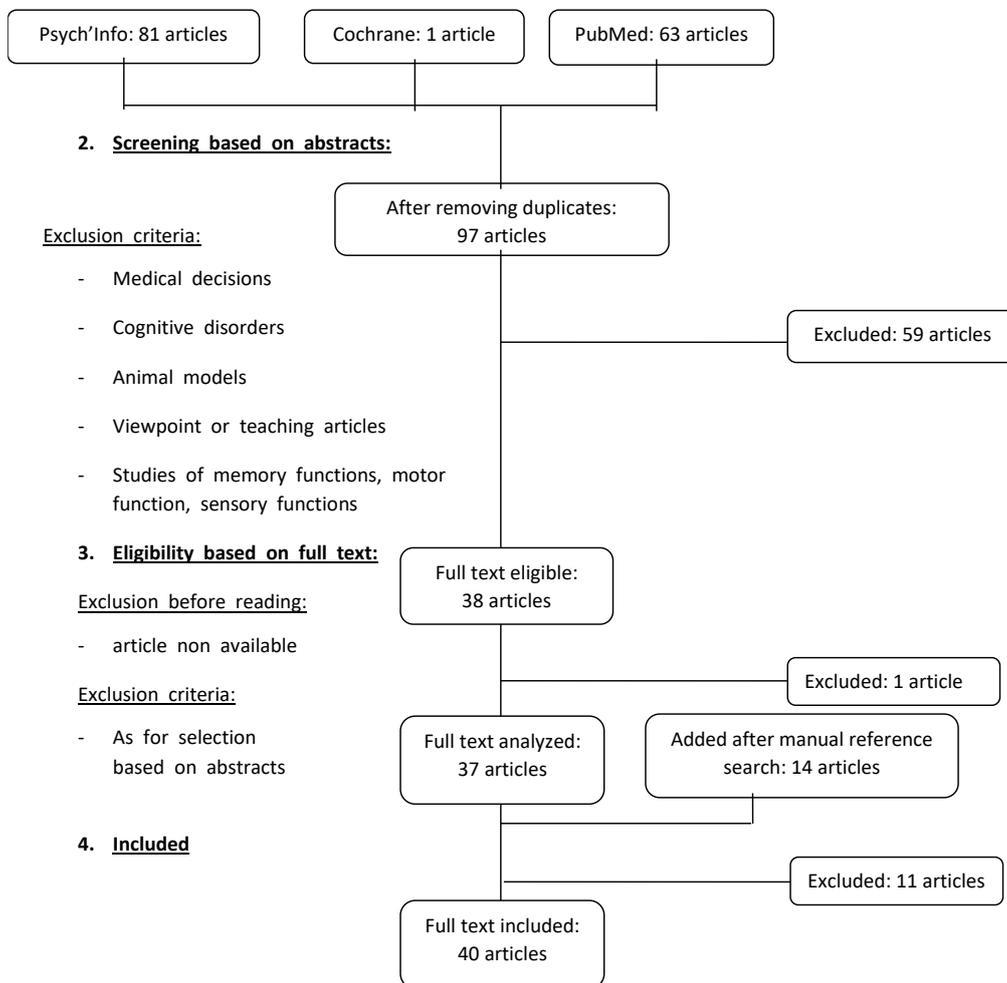
### 2.2.3.1. Selection of articles for analysis

A total of 145 articles were first identified based on the keywords “Decision-making” AND “normal aging”. From these, 48 duplicates were excluded. A screening of the titles and abstracts of the remaining 97 articles led to the exclusion of 59 of these publications, and 38 articles were consulted in full and selected for inclusion in the analysis. After consideration of the reference lists of these articles, 14 other studies were identified and included.

During the analysis of the full text version, 12 articles were subsequently removed based on exclusion criteria (study of aging in association with neurodegenerative disease, book chapters, and one article was a doctoral thesis from the United States and we were unable to obtain a copy of the full thesis).

Thus, the final analysis included 40 articles (see flowchart, FIGURE 12). The final selection included both original research articles (30 articles, see Table 2) and literature reviews (10 articles, see table 1).

#### 1. Identification of suitable publications:



[Figure 12 : literature review flow chart]

### 2.2.3.2. Analysis of included articles

The articles included in this review covered three types of analyses: 1) functional or experimental analyses of certain types of decision-making, as assessed by specific neuropsychiatric tests, notably those assessing frontal lobe functions; 2) neurofunctional analyses involving imaging techniques to track the activation of certain brain regions during decision-making; 3) Behavioural studies that analysed the impact of aging on decision-making processes in real-life.

Dumas JA.	2015
Calso C.	2016
Carpenter SM.	2011
Zhu L.	2012
Jacus J-P.	2012
Brand M.	2010
Jacus J-P.	2013
Wiesiolek CC.	2014
Depping MK.	2011
Renaud M.	2005

[ Table 1 : literature reviews used in our analysis.]

### 2.2.3.3. Frontal lobe disorders

#### *Alteration of processing speed*

The first element that emerges from the literature is that frontal areas are the most affected by atrophy in aging (103). Atrophy is clinically corroborated by an alteration of cognitive abilities, particularly executive functions. Various studies have demonstrated that verbal fluency, attention span, working memory and planning skills (104–111) also show an age-related decline. The performance of inhibition tasks is particularly affected (104,112). The literature consistently reports alterations in the Stroop and the Go/No Go tests in aging, illustrating difficulties associated with inhibition and the use of working memory (112–114). Finally, during ocular follow-up tests, which involve the visual cortex and working memory, a weaker performance is found during initiation tests, with an overall slowing of cognitive processes that is not caused by focal lesions (115).

Yet, when the speed of information processing is controlled in clinical research, the cognitive alterations previously described are significantly reduced (105,106,108,113,116–119). This is particularly true for tasks requiring mental flexibility, in which the decrease in processing speed is more prominent than difficulties in analysis (108,116). The reduction of processing speed would primarily explain the alteration of executive functions outlined in aging.

In order to better understand the causes of this decrease in processing speed, Dumas et al (107) hypothesized that the decrease would be related to alterations in occipito-temporal areas. The effects of these alterations would be more or less marked depending on the possibility to recruit prefrontal circuits to compensate for performance difficulties, particularly in working memory.

Functional MRI studies have been carried out to highlight this compensation(103). These studies have shown a posterior-anterior shift of functional activations during attention tasks and tasks that require the use of working memory. Thus, there is less stress on occipito-temporal areas, in favour of prefrontal areas (107). The latter are over-stimulated during the performance of cognitive tasks in older subjects, compared to younger ones. This shift is more pronounced when the task is new, complex and requires inhibitory control (120), and could indicate a compensatory phenomenon. The

posterior-anterior shift is reduced as soon as the stimulation is no longer new, and would explain how lifetime experience in decision-making and problem solving can enhance processing speed (121).

#### *Alteration of prospective memory*

A second element highlighted in this review is the alteration of prospective memory, particularly in complex situations and multi-tasking (122). However, there is no hippocampal dysfunction in patients who do not develop secondary neurocognitive disorders (107). In a trial controlling cognitive deceleration factors (modelled via the Trail Making Test), Kim et al (106) also demonstrated that age is not significantly associated with a decrease in auditory or verbal memory. However, visuo-spatial memory processes appear to be altered by age, independently of the slowing of cognitive processing speed (106).

#### 2.2.3.4. Targeted study of decision-making processes

##### *Decision-making models*

In order to better study the impact of aging processes on cognitive changes, we will apply decision-making analysis methods that are traditionally used in neuropsychology. This involves 2 types of decision-making (94):

- the so-called "under risk" model, which is traditionally associated with dorsolateral functions (123), in particular with processing speed and working memory.

The main neuropsychological tests used in the selected studies are the Wisconsin Card Sorting Task and the Game of Dice Task. In these tests, it is found that elements of slow decision-making are explained by the slowing down of processing speed. Nevertheless, as soon as the rules are given and the learning speed is smoothed, there is no alteration in the decision-making modalities in this type of model (103,124). Some studies also show that the experience acquired is a factor facilitating decision-making in older subjects when the situation is based on the acquired experience, but this experience does not facilitate decisions in new situations (125).

- The "under-ambiguity" model involves dorsolateral functions (82), particularly through the use of working memory, but also ventromedial pathways, especially straight, and limbic pathways which are activated during the regulation of emotional processes (103,126).

The studies on the under-ambiguity model are very controversial, and question the pertinence of this model. The main tests used are the Match-to-Sample Task (127,128) and the Iowa Gambling Task [IGT] (129). Interpretations diverge between studies (129–131), particularly for the IGT, because once the operating rules are acquired, this test is very close to a risky decision-making model, and the results improve (132).

Nevertheless, the targeted study of decision-making processes, assessed with specialized neuropsychological tests or functional neuroimaging, confirms the general conclusions related to the impact of processing speed and benefits of learning, which might help to compensate for age-related decreases of processing speed.

##### *Decision-making in complex situations*

Risk aversion was also highlighted in some studies (126,133,134). In complex decisions, there is a change in the cost-benefit analysis (118), and decisions reveal the development of strategies aiming to prevent losses (135). According to some authors, the focus on loss prevention could be explained by a

decreased integration of consequences associated with previous decisions and could be linked to a slowdown of implicit learning phenomena (103,124). Loss-prevention strategies are particularly noticeable when decision-making requires marked attention, or involves emotional phenomena (104,129,136)

Indeed, in complex situations, decision-making goes beyond the scope of executive functions and includes emotional and motivational circuits (137). In particular, reward circuits are associated with this type of decision-making.

However, in cerebral aging, there is a modification of the activation of the ventral striatum (138) with:

- a loss of information and learning associated with reward.
- a reinforcement of the activity of reward circuits, especially in the ventral striatum, for the preservation of learned strategies.

This could be explained by a decrease in dopaminergic synthesis and expression during aging (139).

These modifications of ventral striatum activations are potentially linked to the impact of motivational circuits on learning in ambiguous decision-making strategies (114). Indeed, the strategy of loss prevention, which is prioritized over gain optimization in older adults, can be explained by an acquired behavioral adaptation to declining capacities with aging (140) and could underlie the phenomenon of positivity (135).

Thus, when older subjects make complex decisions involving the comparison of potential benefits, they will be more sensitive to losses. Therefore, this can lead them to adapt their strategies according to the risk of loss, and choose more conservative decision-making strategies.

#### *Macro-behavioural changes*

In addition to the functional and anatomical elements previously highlighted, some data must be taken into account in the modifications that are specific to decision-making in complex situations in aging.

Several studies have focused on the context of decision-making and report variations according to:

- The timing of decision-making in relation to circadian rhythm. Indeed, maximum cognitive availability of older adults is no longer in the afternoon or evening (as in younger adults), but rather in the morning (105).
- The environmental context of decision-making (sounds, number of proposals, clarity of information, impression of familiar information, etc.). The influence of environmental conditions can be compensated by appropriate measures (e.g. note-taking) (105).

Behavioural studies, particularly neuro-economic studies, show that the habit of making quick decisions is based on experience (including previous professional experience) and affect, rather than reasoning (105,122), exposing older subjects to misleading advertisements (129).

Finally, the literature also mentions the benefit of physical activity over inactivity for all aging processes (141), probably through cardiovascular benefits.

Author	Date	Number of Subjects	Age (range)	Tests Used	Main Results
Ylikoski R.	1999	120	[50-85]	Large neuropsychological battery	Heterogeneity of cognitive profiles during normal aging
Stefaniak N.	2010	32 - 32	[18-30] [60-75]	Semantic Priming	Results did not confirm the predictions of either the general cognitive slowing or the larger semantic network hypothesis - the differences resulting from the application of ambiguous instructions support the idea that older adults naturally have a more conservative attitude because they focus more on accuracy, while younger adults may focus more on speed.
Kim MJ.	2013	130	[40-60]	Trail Making Test - Auditory Verbal Learning Test	Visio-spatial memory was significantly affected, both indirectly (through executive functions) and directly (by aging)
Nielsen NP.	2011	270	[18-70]	A Quick Test of Cognitive Speed	In clinical practice, an overhead larger than typical or normal for a given age would suggest executive dysfunctions, involving attention, visual working memory, and set shifting.
Anstey KJ.	2011	266	[70-88]	UFOV (validated screening for older drivers)	Among older drivers, errors increase with age and are associated with speeded selective attention
Allain P.	2005	18 - 16	[72-97] [19-50]	Zoo Map Test	Elderly participants have some problems developing logical strategies whereas they are able to execute complex predetermined plans
Giffard B.	2003	21 - 20	[20-30] - [61-90]	Semantic Priming	Semantic memory is not significantly affected in normal aging. Hyper priming for older participants is contested, as it may be an artifact of a general slowing effect
Amieva H.	2003	20	[66-74]	Dysexecutive Questionnaire (DEX)	Fractionation of dysexecutive behavioral symptoms in normal elderly adults.
Salvia E.	2016	25 - 31	[22-44] [66-88]	Computer Driving Experience	Elderly drivers take more time to perform all the cognitive steps needed for driving.
Glass BD.	2017	21 - 17	[18-25] [61-75]	Computer Dynamic Control Task	Older adults may use exploration as a compensatory strategy, but this compensation may be restricted to dynamic decision-making scenarios in which the goal is familiar.
Guimond A.	2006	35 - 38	[15-29] [60-85]	Computerized Simulation of Occupational Activities	Elderly subjects of this study were impaired on all mental activities resembling high-level occupational multitasks. The impairment was due to attention oriented backward or forward in time, in single or dual tasks that were more or less effortful.
Vallesi A.	2011	14 - 14	[20-34] [60-80]	Go - No-Go Stimuli in fMRI	Compared to younger adults, older individuals engage more extensively a cohesive set of fronto-parietal regions to successfully overcome a prepotent and inappropriate response, but only if the task is complex and novel. The initial engagement of these regions has a compensatory role in aging, as it is strongly associated to the degree of success in avoiding commission errors
Hosseini SMH.	2010	16 - 24	[18-25] [61-77]	Prediction Task in fMRI	Behavioral and neural evidence for the preservation of decision-making in older adults when information about the contingencies of the outcome is available.
Treitz FH.	2007	16 - 16 - 13 - 17	[20-30] [31-45] [46-60] [61-75]	Large neuropsychological battery centered on executive function	Sharp decline of executive function after 60 years of age and differential course of different executive subcomponents across aging, supporting a multi-dimensional model of executive functions
Martin S.	2006	32 - 32	[18-27] [66-81]	Gender categorization task in two experiments	Involvement of the dorso-lateral prefrontal cortex (sensitive to aging) when task demands are high, and ventro-lateral prefrontal cortex when demands are low
Gigi A.	2007	53 - 30 - 29 - 17	[20-30] [31-50] [51-64] [65-85]	Naming Performance	Poor naming performance for unusual-viewed objects in older people might be related to the shrinkage of frontal gray matter with age
Labudda K.	2008	12	[62 +/- 5]	Game of Dice Task in fMRI	Involvement of the dorsolateral prefrontal cortex in processes preceding a decision that is based on explicit information, medial prefrontal cortex might be particularly crucial for decision-making based on feedback processing
MacPherson SE.	2002	30 - 30 - 30	[20-40] [40-60] [60-80]	Eight tasks about executive function and working memory	Healthy adult aging mainly affects abilities mediated by the dorsolateral prefrontal area, such as executive functions and working memory. Abilities mediated by the ventro-median prefrontal area, such as emotional processing and social behavior, remain relatively intact

Deakin J.	2004	177	[13 - 77]	Computer-based Decision Gambling-Task	Age was related to decreases in the risk tolerance factor, but unrelated to the aversion delay.
Mata R.	2007	83 - 86	[24 +/-3] [71 +/-5]	11 psychometric tests (verbal knowledge, processing speed, reasoning, and memory)	Older decision makers are adaptively selecting strategies as a function of their cognitive resources and task characteristics, such as the statistical structure of environments.
Lamar M.	2004	23 - 20	[28 +/- 6] [69 +/- 5]	Assessment of orbitofrontal cortex by Iowa Gambling task and Delayed Match and Non-Match to Sample Tasks, and Assessment of dorsolateral prefrontal cortex by The Self-Ordered Pointing Task 12-item, Letter Fluency, WAIS-R Digit Span Backward and Months Backward from the Boston Revision of the Wechsler Memory Scale	First study that demonstrates differential impairment of cognitive functions associated with aging of specific prefrontal subregions within a multivariate framework.
Isella V.	2008	40 - 40	[28 +/- 5] [65 +/-9]	Iowa Gambling Task	Qualitative analysis of results did not reach statistical significance for motivational and learning decision-making components, but approached significance for the attentional component for healthy elderly versus younger adults , suggesting a possible decrease in the ability to maintain sustained attention during complex and prolonged tasks; putative deficit underlying impaired decision-making in normal aging.
Denburg NL.	2007	40 - 40	[26 - 55] [56 - 85]	Iowa Gambling Task - Skin conductance response -	Given the well-documented association between decision-making on the IGT and integrity of ventromedial prefrontal structures, findings suggest that some ostensibly normal older adults have an accelerated aging of VMPC.
Zamarian L.	2008	33 - 52	[18 - 54] [55 - 88]	Iowa Gambling Task - Probability-Associated Gambling task	Age-related effects in decisions under ambiguity, but not in decisions under risk
Mather M.	2005	48 - 48	[18 - 29] [65 - 83]	Memorizing pictures from IAPS, and analyses of emotional control	Older adults use cognitive control mechanisms to better remember positive than negative information
Mell T.	2009	14 - 14	[26 +/- 4] [68 +/- 5]	Probabilistic object reversal tasks	Altered fronto-striatal interaction during reward-based decision-making in old age, which contributes to altered reward-based learning and decisionmaking.
Dreher J-C.	2008	20 - 13	[25 +/- 4] [66 +/- 5]	Slot machine-type stimuli on fMRI	Tight coupling of midbrain dopamine synthesis and reward-related PFC activity, with direct evidence for an alteration of this regulatory relationship in older adults
Ebner NC.	2006	49 - 43 - 41	[18-26] [40-59] [65-84]	Multi-method approach of 4 studies to test lifespan hypotheses about goal orientations across adulthood	Robust age-related differences in personal goal orientation in self-reports and at the behavioral level for concrete goal choices. Younger adults reported a primary goal orientation toward growth, whereas maintenance and loss prevention were more prevalent in middle adulthood and older age.
Fukushima K.	2014	11	[65 - 89]	Eye movement recordings and memory-based pursuit, simple ramp-pursuit, Pop-out effects of correct spot during memory-based pursuit.	Smooth-pursuit latencies depend on task conditions. Although the extra retinal mechanisms were functional for initial pursuit in elderly subjects, they were less effective.
Bangma DF.	2017	180	[18 - 87]	Financial decision-making multimodal approach	Normal aging has a negative influence on complex aspects of Financial Decision Making. However, other aspects appear to be unaffected or improved by normal aging.

[Table 2 : Main studies used in our review.]

#### 2.2.4. Discussion

Our review highlights changes in decision-making patterns and processes during cognitive aging. These changes vary greatly depending on the context, motivational factors and impact of risks. Our analysis shows that:

- Cognitive aging is associated with a decline of components of executive functions, particularly processing speed and reactivity of working memory. This is due to alterations in the dorsolateral prefrontal cortex. In some cases, these alterations can be compensated by previous knowledge associated with similar experiences. However, when faced with new and unfamiliar situations, older adults take more time to comprehend the situation than younger ones. However, as soon as the rules of the situation are established, this difference between younger and older adults disappears;
- When decisions are made in situations where the consequences are unknown, different interpretations are found in the literature. Classically, these situations are explored with “under-ambiguity” decision-making tests. Decision-making modalities in these cases involve both executive functions (particularly the dorsolateral cortex), but also motivation and reward processes. These processes have been previously associated with ventromedial and limbic structures. There are considerably fewer studies in this field and their results are sometimes ambiguous. In general, they tend to show that aging is associated with a change in strategy : reduction or prevention of losses is favored over the optimization of gains. Choices resulting from this shift are influenced by the individual motivation profile in each particular situation.

Therefore, it seems that, in aging, there may be a partial decline of decision-making skills for complex and new situations, which might influence the level of cognitive autonomy. Cognitive autonomy would thus be maintained as far as it is possible to recall an appropriate experience, but it would be put in difficulty in the event of a complex and unprecedented situation.

The strength of our literature review lies in the inclusion of both research articles and the analysis of previous reviews, the last of which was published in 2016. Thus, the inclusion these literature reviews allowed the integration of articles that would not have been found with our keyword screening. The analysis of these reviews also extended the scope of the study to the full complexity of the decision-making process. Indeed, each of the previous publications that we analyzed had a more targeted approach, focusing either on neuropsychological processes, neurophysiological processes approached by functional imaging, or macroscopic processes (in particular neuro-economic processes). The originality of our approach is, on the one hand, the update on the issue, but also, and above all, on the other hand, the global approach covering several fields that are usually approached separately, and discuss their clinical impact in current clinical situations.

Nevertheless, our literature review has several limitations:

- The choice of the keywords "normal aging" leads to a reduction in the scope of "aging" or "ageing". However, there is no MeSH term associated with physiological aging, and "aging" mainly included pathological aging. To ensure that we cover the entire field of non-pathological aging, we have chosen to include in our review all previous systematic reviews using the keyword "normal aging". This gave us the opportunity consult their references and include articles that otherwise would have been missed due to the restriction associated with our keywords.

- The general element that emerges from previous studies is the extreme heterogeneity of cognitive profiles in aging, and the difficulty to differentiate the profile of physiological aging from that of pathological aging at a sub-clinical stage (107,117). In addition, the notion of cognitive reserve and education are associated with experience-driven differentiation of neuropsychological activities, whose influence needs to be dissociated from neuro-anatomical characteristics (142). In addition, training effects may occur, and a recent study seems to show a modification of Iowa Gambling Task response profiles in cases of specific attentional training (143).
- In addition, in the clinical studies included in our review, even if patients with neurocognitive pathological alterations were excluded, only one study prevented interference with neurodegenerative diseases not yet diagnosed. The researchers did a follow-up of participants to screen for neurodegenerative diseases. In the majority of studies, it was not verified if participants presented a neurocognitive pathology. This should have been made prospectively to be sure that they did not present, at the time of their inclusion, a neurocognitive pathology at an infra-clinical stage. Indeed, neurodegenerative pathologies impact decision-making capacities (144–147). Nevertheless, it appears that tests focused on decision-making processes can remain informative even in the mild stages of these diseases, and the impact of mild pathological cases on overall results is limited, as shown in Jacus et al (148).
- Another limitation is the relatively young age of the populations included. Indeed, in order to avoid bias related to neurodegenerative pathologies, the majority of studies included patients aged between 65 and 75 years. Given the aging of the populations and an average age of transition towards dependency at 83 years (149), this is poorly representative of older populations having to make complex medical and medico-social choices (150).
- Finally, for clinical studies, there is a wide variety of tests used, without homogeneity on the neurological processes studied. This is probably the most important limitation of our review, which prevented us from doing a meta-analysis, according to the PRISMA guidelines. Among these studies, there are several monetary models representing changes of perception with age, and their impact on decision-making is different from that of social or medical models (151). Thus, our review reveals a variation in decision-making models according to what is taken into account: motivation or risk, and specificities related to the areas of daily life affected by these decisions (money, health, social) (135).

The limitations expressed, in particular the lack of homogeneity of tests and populations, which does not allow for a meta-analysis of the data obtained in these studies.

Nevertheless, in the light of this literature review, there is a consensus that decision-making is possible in physiological aging, including in complex and new situations. However, several constraints need to be taken into account:

1. It is necessary to allow time for decision-making.

Indeed, given the decrease in processing speed, additional time is required for decision-making. A way to facilitate decision-making is to reduce factors that can affect this decrease in processing speed, whether external (environment, number of proposals, etc.) or internal (emotional appeal, disaffection, etc.).

Reformulation can be helpful to clarify the available options and support rational arguments, to avoid emotional decision-making.

2. It is necessary to take into account the motivational profile in order to present an appropriate argument. Indeed, when a decision is made in a known situation, older persons will easily rely on experience (152). However, when decisions involve new situations, the arguments presented will be essential. However, given that sensitivity to loss prevention increases, and attractiveness of earnings decrease as we age, it is likely that the presentation of an earning-based motivation formula might not be as effective as the choice of the appropriate interlocutor (151).

However, the literature on these elements and complex situations is scarce. More studies that simultaneously analyze patients' arguments and physiological behavioural responses are needed, particularly for the ventromedial and limbic systems (motivation, risk taking) (129,153) which are the most debated substrates for ambiguous decision-making.

This literature review reinforces the need for future studies to identify, describe and understand decision-making phenomena in patients aged 75 years and older, in order to better understand the relativity of decision-making autonomy.

#### 2.2.5. Conclusion

Decision-making, as other cognitive abilities, is affected by an age-related slowdown in the speed of information processing. However, cognitive capacity can be preserved and adequately expressed if the person is provided with enough time and clear explanations. In this perspective, it is necessary to take the appropriate time, for example in medical consultation, and have the patient reformulate to ensure that the elements have been properly integrated. This allows, in physiological aging, that decision-making respects patient's autonomy when decisions are based on experience.

However, when decisions need to be made in situations of uncertainty, cognitive aging is associated with changes in the functioning of the ventromedial system which are linked to decision-making difficulties. These difficulties can be compensated by learning but become a challenge in complex unique decision-making situations, and are strongly impacted by motivational elements. Given that, older subjects are more sensitive to information related to risk of loss than information related to potential benefits. This raises the question of how information is provided to older patients, and which parameters are used for decision-making.

It should be noted that several medical and medico-social decisions are based on ambiguous decision-making, and do not allow for compensation through learning, because they are usually one-off decisions (entry into institutions, surgery, etc.).

Like previous literature reviews, we question decision-making skills in older adults, particularly in situations of ambiguity, which is part of the most complex medical or medico-social situations affecting the older population. Thus, a fortiori, in the case of neurocognitive disorders with impaired executive functions, or in the case of the development of apathy, the question of cognitive and decision-making autonomy is predominant. However, it appears that it is in these situations of relative autonomy that the most complex decisions take place, particularly in relation to the limitation of care or institutionalization. Therefore, the notion of relativity of decision-making capacity in cognitive aging needs to be addressed to fully understand specific limitations and solutions for this population. Comprehensive and analytical studies are therefore needed on the subject.

### 2.3. Quelles sont les structures neuronales impliquées ? Apport d'une méta-analyse en IRMf (Article 2)

Pour faire suite à cet article qui mettait en évidence des modifications fonctionnelles de la prise de décision dans le vieillissement, il a semblé nécessaire de faire une analyse des modifications structurelles associées. Pour cela, nous avons travaillé une revue systématique de la littérature, couplée à une méta-analyse, ciblée sur les tâches de prise de décision en IRM fonctionnelle.

L'article présenté ci-après a été publié dans *Brain Sciences* en Aout 2021, sous les références suivantes :  
Tannou T.; Magnin E. ; Comte A. ; Aubry R., Joubert S. ; Neural Activation in Risky Decision-Making Tasks in Healthy Older Adults: A Meta-Analysis of fMRI Data – *Brain Sciences* (2021), 11, 1043; <https://doi.org/10.3390/brainsci11081043>

Le résumé en français est le suivant :

#### **Objectif :**

La prise de décision est un phénomène cognitif complexe couramment utilisé dans la vie quotidienne. Des études ont montré des différences dans les stratégies comportementales lors de tâches de prise de décision à risque au cours du vieillissement. Le développement de la neuroimagerie fonctionnelle a progressivement permis d'explorer les bases neurofonctionnelles de ces comportements. Le but de notre étude était de réaliser une méta-analyse sur les réseaux neuronaux sous-jacents à la prise de décision risquée chez des adultes âgés en bonne santé.

#### **Méthode :**

En suivant les directives PRISMA, nous avons systématiquement recherché des études IRMf sur la prise de décision chez les adultes âgés en utilisant des tâches de prise de décision à risque. Pour effectuer la méta-analyse quantitative, nous avons utilisé la version révisée de l'algorithme d'estimation de la vraisemblance d'activation (ALE).

#### **Résultats :**

Un total de 623 références a été sélectionné pour une première sélection. Parmi celles-ci, 5 études avec un total de 98 participants âgés cognitivement normaux (âge moyen 69,5 ans) ont été incluses. La méta-analyse a permis de dégager 2 groupes. Les principales activations ont été trouvées dans l'insula droite, le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral (dlPFC) et le cortex orbitofrontal (OFC) gauche.

#### **Discussion :**

Cette étude souligne l'implication cruciale des circuits associés à la fois à la régulation des émotions et à la décision d'agir. Cependant, contrairement à la littérature sur les jeunes adultes, nos résultats indiquent un schéma différent de latéralisation hémisphérique chez les participants plus âgés. Ces activations peuvent être utilisées comme un modèle minimum d'activation dans les tâches de prise de décision risquée de sujets âgés en bonne santé.

Il est présenté ici dans son intégralité, en anglais.

### 2.3.1. Introduction

Decision making is a complex cognitive phenomenon that is important and commonly used in everyday life situations. Because older people are at increased risk of developing severe pathologies that impact their functional independence, they have to face more decision-making situations (154). These decisions concern, for example, consent to a specific treatment. However, it can also involve complex choices, such as moving from their home to a facility better adapted to their health condition. This type of decision making is a dynamic process that involves a balance between risk-taking, the preservation of independence and safety. However, through accumulated experience, older people also have the ability to use a range of experiences to support their decision making (155–157).

Decision making refers to a process that includes several steps, from analyzing a problem, to taking action to solve it. In the medical field, the ability to make a decision relies on the ability to provide informed consent (90,158,159). Decision making has been broken down into three cognitive stages: (i) option generation, (ii) option evaluation, and (iii) launching the action (160,161). In addition to mobilizing the sensory functions necessary for communication and language skills involved in the integration of information, decision making involves complex neuropsychological processes. Indeed, decision making is largely part of executive functioning and involves other processes such as flexibility, inhibition, working memory and emotion recognition.

Neuropsychological tests that assess risky decision making typically use two types of conditions: 1. decisions “under ambiguity”, where the probability associated with each outcome is unknown, and 2. decisions “under risk”, where the rule of attribution and occurrence of an event is known (93). Risk preferences often differ depending on whether people make choices based on described probabilities, versus direct experience of the odds and outcomes in behavioral tasks (162). In decisions based on experience, which are closest to the real-life decision, the most frequently used behavioral test is the Iowa Gambling Task (IGT), which is generally recognized as a decision-under-ambiguity task (72). Other related behavioral tests include the Balloon Analogue Risk Task (BART) (76) and the Game of Dice Task (GDT) (163). Computerized versions of those behavioral tasks have been adapted and are widely used in the literature. Nevertheless, the classification allowing the distinction between “under ambiguity” and “under risk” is based on the main period of interest analyzed. Indeed, in the IGT and BART, the principle is that there are classically two phases in these tasks, associated with a learning curve. Initially, the participant explores strategies corresponding to “under-ambiguity” experimentation. In a second phase, the participant has understood which strategies are advantageous or not, switching to a model called “under-risk”. However, the BART involves much more risk taking and impulsivity. Indeed, the participant has direct feedback on his/her strategy (explosion or gain) and can adapt his/her risk-taking accordingly for the following trials (76). However, in the IGT, the participant tries to understand the winning strategy, which is not explicit (164). In the GDT, on the other hand, the consequences of choices are explicitly given in advance. Consequently, the GDT is an exclusive decision-making task under risk, without learning by feedback. These tests have been used in numerous studies in both healthy young and older populations, as well as in clinical populations (with psychiatric disorders, in particular) (80,165,166). These studies have shown qualitative and quantitative differences in behavioral strategies in these tasks as a function of age, the presence of neurological lesions and/or neuropsychiatric pathologies.

There is evidence that decision-making processes can be affected over the course of normal aging, especially when decisions must be taken quickly, and that this may be due to an underlying decline in processing speed (167,168). A decline in executive functioning in aging such as increased perseverative behavior may also be associated with risky decision-making impairment. Thus, when faced with new

and unfamiliar situations, older adults take more time to analyze the situation than younger ones. This has been observed during decision-making tests in situations where the outcomes and consequences are unknown, such as the first phase of the IGT or BART (132). On the other hand, in a previous meta-analysis, it was noted that, in behaviorally risky decision-making tasks, the need for learning had an impact on the choice strategy in aging compared to younger subjects (169). As soon as the rules become clear, i.e., in the “under-risk” final phases of behavioral tasks, however, this difference between younger and older healthy adults disappears. Thus, when older adults are given enough time or when they can rely on past experiences, decision-making function remains preserved (140,170). Furthermore, the decision-making processes involved in these tests include executive functions, but also motivation and reward processes. In general, tests tend to show that aging is associated with a change in strategy; a reduction or prevention of losses is favored over the optimization of gains. Choices resulting from this shift are influenced by the individual motivation profile in each situation. These data are also found in ecological and neuro-economic analyses (171).

The development of functional neuroimaging has gradually allowed the exploration of the neurofunctional bases of these behaviors. However, studies on decision making have been carried out mainly in healthy young adults. In this specific population, several meta-analyses have been performed (172–174). Results have mainly shown activation of the right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) (174), especially in sub-risk decision-making situations (which are most similar to complex real-life decision-making situations), followed by the activation of the orbitofrontal cortex (OFC) and the insula (173). In recent years, studies comparing young versus older healthy participants have shown inconsistent results in terms of patterns of activation, which may depend on the types of tasks used. As such, healthy older subjects are reported to have greater contralateral activation in prefrontal and insular regions compared to young adults (151,175), while other authors have described an age-related increase in right ventro-medial prefrontal cortex activity (175). Nevertheless, although the use of neuroimaging techniques to study decision-making abilities associated with aging is growing rapidly, there are many fewer studies with this population than with younger adults, and the results are still sometimes ambiguous and difficult to interpret.

Thus, it seemed important at this stage to determine, based on these data, if there was a common pattern of functional activation related to experience-based decision making in risky situations in normal aging emerging from these studies. The purpose of our study was to carry out a meta-analysis on the neural networks underlying risky decision making in healthy older adults.

### 2.3.2. Materials and Methods

This meta-analysis was conducted following the guidelines from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (176). The details of the method are explained below:

#### 2.3.2.1. Criteria for Inclusion

**Participants:** We included only studies that included healthy older participants. To target an aging population, and to ensure that we did not miss any relevant studies, we included studies with a minimal inclusion age of 55 years. This is typically the minimum age for the inclusion of older participants.

**fMRI:** Functional magnetic resonance imaging or functional MRI (fMRI) measures brain activity by detecting changes associated with blood flow, which creates what is referred to as a blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal. Thus, Voxel-Based Morphometry analyses in anatomical MRI were not considered. Diffusion and resting state data were also not included.

Decision-making tasks in risky situations: This corresponds to both “sub-ambiguity” and “under risk” behavioral tasks, as well as mixed decision-making neuropsychological tests. As such, we narrowed our inclusions to widely used and replicated tasks such as the Balloon Analogue Risk Task (BART), the Game of Dice Task (GDT) and the Iowa Gambling task (IGT).

#### 2.3.2.2. Search Strategy

We searched for publications specifically evaluating decision making in older adults. Databases of peer-reviewed literature were systematically searched on PubMed and EMBASE for manuscripts in the English language published up to December 2020.

The primary search term was as follows: (aged or older or elder or elderly or geriatrics or senior or adults or adult) AND (fMRI or “functional magnetic resonance imaging” or “functional neuroimaging” or “functional MRI”) AND (“Decision-making” or “Decision making”) AND (“Iowa Gambling Task” OR IGT or “Game of Dice Task” or GDT OR “Balloon Analogue Risk task” OR BART).

This search yielded 620 articles. The titles and abstracts were reviewed to refine the number of potentially relevant articles. All the articles in which the abstract did not specifically mention the age of the participants, or the nature of neuropsychological tests (risk-based decision-making test), were fully reviewed. Following this step, the inclusion criteria were assessed for each study by carefully reading the Methods and Results sections of each article.

As a final step, if an article met the search criteria, at this stage, all the references were examined one by one by the authors and the articles were screened using “Connectedpaper.com” algorithms, to make sure that no study had been omitted.

Within the selected articles, the data extracted included the age of the subjects, level of education, global cognitive assessment, type of decision-making test and coordinates of hyperactivation peaks in the decision-making phase. Among the data analyzed in fMRI, as we were interested in the decision-making phase and not reward-based neurological processes, data associated with reward times were excluded.

#### 2.3.2.3. Statistical Analysis

All the studies included in the systematic review were also assessed for a meta-analysis after a quality check with the Covidence Quality Assessment Template. To be included in the meta-analysis, studies had to report (i) specific peaks of foci of activation in either Talairach or Montreal Neurological Institute (MNI) space and (ii) peak activation coordinates of whole-brain analyses (could not employ only region of interest, ROI, analyses).

To perform quantitative meta-analysis, we used the revised version of the activation likelihood estimation (ALE) algorithm (177–179) which treats foci as 3-dimensional Gaussian probability distributions centered at the given coordinates.

Based on these recommendations, to correct for multiple comparisons, a cluster-level family-wise error (cFWE) at  $p < 0.05$  was applied using uncorrected  $p < 0.001$  at the voxel level as the cluster-forming threshold (based on 1000 permutations).

To perform ALE meta-analysis, we used specialized software (GingerALE v.3.2.0) to combine the activation coordinates from several studies (177). All the peak voxel coordinates were reported in MNI space. For consistency, peak voxels reported in Talairach space in primary studies were converted into

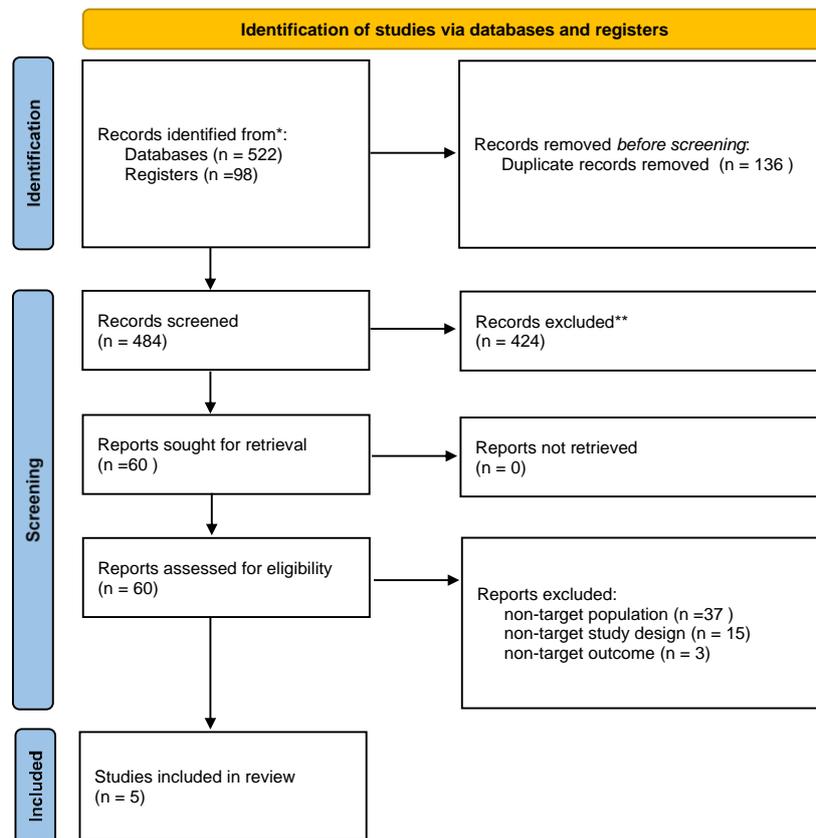
MNI space, and the ALE results were displayed onto the MNI brain template using the Mango software package.

The performance of a meta-analysis requires some vigilance in the case of small numbers of included studies (180). In our study, we distinguish significant results as clusters from non-significant peaks. To avoid biases, only cluster results will be detailed and discussed.

### 2.3.3. Results

#### 2.3.3.1. Study Selection

A total of 620 references were selected for initial screening, and, among them, 136 duplicates were removed. As such, the titles and abstracts of 484 studies were screened. After this first screening, 60 studies were assessed for full-text eligibility. Finally, after careful analyses, 55 studies were excluded. The main reasons for exclusion were as follows: 37 were excluded for “non-target population” (subjects younger than our criteria), 15 for non-target study design (no risky decision-making tests) and three for non-target outcome (ROI analysis and connectivity). As a result, only five studies fully satisfied all the criteria including passing quality checking and were included for meta-analysis (78,123,175,181,182). A flow chart is shown in Figure 13.



[FIGURE 13 - PRISMA Flow chart.]

These five studies included a total of 98 healthy subjects aged from 58 to 95, with a mean age 69.5 years, and were cognitively normal. The behavioral tests used were the BART in one publication, the GDT in one other and the IGT in the three remaining studies. All the study characteristics and behavioral results are summarized in Table 3. Some studies included only healthy older adults, another

compared healthy and Parkinson Disease older adults and another compared younger and older adults. The five studies came from different teams.

**Table 3. Characteristics of the 5 included studies.**

Study	Year	Age (Mean) or (Range)	Number of Participants	Education (Years)	Cognitive Score	Behavioral Test	Performance on Decision-Making Test
Labudda et al.	2008	62.33 (4.81)	12	10.92 (4.81)	DemTect > 13/18 Mean: 16.83 (1.64)	GDT	Advantageous alternative: 91.29%
Yu et al.	2016	65.3 (5.3)	23	NA	MMSE > 26 Mean: 29.1 (1.2)	BART	Proportion of cashout trials: 70%
Rogalsky et al.	2012	77 (58–95)	14	NA	MMSE > 26 Mean: 29.46	IGT	Advantageous score: 2.272 Disadvantageous: -2.16
Halfmann et al.	2014	77 (59–88)	31	16.2 (3.0)	Full Scale IQ Mean: 120.8 (10.9)	IGT	Advantageous score: 6.5 Disadvantageous: 1.5
Paz et al.	2019	63 (9.7)	18	14.97 (3.29)	Premorbid IQ 50 (44.8–57.3)	IGT	no risk–risk, %: 38.9 (29.9)

Concerning the paradigms used, for GDT, Labbuda and al. (123) used an adapted paradigm with no feedback phase. For the BART task, Yu et al. (181) used a two-level adaptation of the Lejuez paradigm (76), with low and high risk using two different colors, but without explaining it to participants. Concerning the three IGT studies included, they are all based on the Bechara initial task adapted by Li for fMRI sessions (82). As such, the three paradigms are quite similar, with a four-choice situation. Halfmann and al. (78) reduced the number of trials to 80.

Concerning the fMRI analysis, only based on the decision phase, our systematic review yielded 22 foci to be analyzed from the 98 participants.

#### 2.3.3.2. Main Clusters

The meta-analysis yielded two clusters, with four peaks in the first cluster and two peaks in the second one. The full results are detailed in Table 4 and Figure 14a, b.

The first cluster is 16.752 mm<sup>3</sup>, from (12, 0, -16) to (58, 42, 34), centered at (38.4, 21.4, 5.3) with four peaks and a max value of 0.0079 ALE,  $1.8139492 \times 10^{-4}$  P, 3.57 Z at (38, 20, -3). It is located in the right brain hemisphere, with 76.3% sub-lobar activation and 23.7% Frontal Lobe activation. Anatomically, this corresponds to the Lentiform Nucleus (49%), the Insula (17.4%), the Inferior Frontal Gyrus (11.4%), the Middle Frontal Gyrus (10.1%), the Claustrum (4.8%), the Caudate (3.5%) and the Precentral Gyrus (2.6%). In terms of functional areas, these are mainly the Putamen (38.8%), Brodmann area 13 (17.1%), Brodmann area 9 (9.2%), the Lateral Globus Pallidus (8.8%), Brodmann area 47 (5.4%), the Caudate Head (3.5%), Brodmann area 45 (3.5%), Brodmann area 46 (2.5%), Brodmann area 44 (2.1%) and the Medial Globus Pallidus (1.4%).

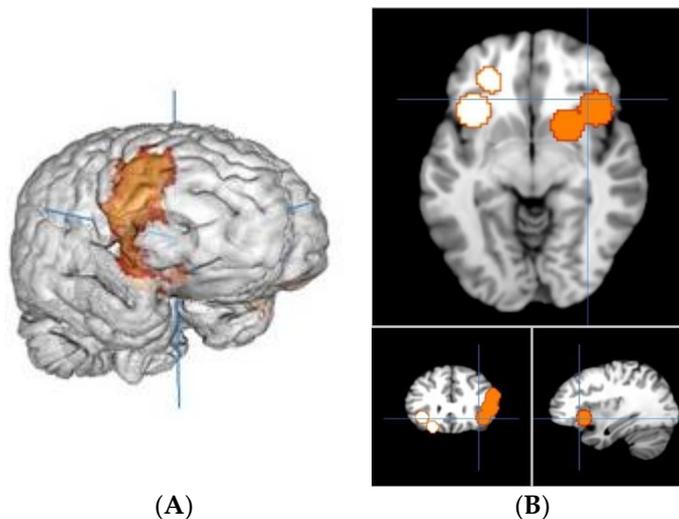
This corresponds to activations of the right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), inferior frontal gyrus (IFG) and cortico-basal loops of the motivation and reward circuits including the insula and putamen.

The second cluster is 11.048 mm<sup>3</sup>, from (-44, 10, -24) to (-14, 48, 8), centered at (-27.6, 30.1, -9.4) with two peaks and a max value of 0.0114 ALE,  $4.2548763 \times 10^{-6}$  P, 4.45 Z at (-22, 34, -14). It is located in the left-brain hemisphere with 55% sub-lobar activation and 45% Frontal Lobe activation. Anatomically, this corresponds to the Insula (36.7%), the Inferior Frontal Gyrus (30.6%), the Claustrum (15.8%), the Middle Frontal Gyrus (14%) and Extra-Nuclear (1.8%). In terms of functional areas, these are mainly Brodmann area 13 (33.8%), Brodmann area 47 (25.5%), Brodmann area 11 (12.6%) and Brodmann area 45 (5.8%).

This corresponds to activations of the left orbitofrontal cortex (OFC), the left dlPFC and cortico-basal loops of the motivation and reward circuits.

[Table 4. Clusters and peaks.]

Cluster #	x	y	z	ALE	P	Z	Area	Broadman	Hemisphere
1	38	20	-3	0.007913446	$1.8139492 \times 10^{-4}$	3.5657701	Insula	13	R
	46	26	10	0.0076704714	$3.5643848 \times 10^{-4}$	3.3845782	Inferior Frontal Gyrus	45	
	21	10	-7	0.0076653096	$3.5643848 \times 10^{-4}$	3.3845782	Putamen		
	50	32	24	0.007145069	$4.9175817 \times 10^{-4}$	3.2952	dlPFC	9	
2	-22	34	-14	0.011441755	$4.2548763 \times 10^{-6}$	4.451949	Orbito-frontal Cortex	47	L
	-34	20	-2	0.007665314	$3.5643848 \times 10^{-4}$	3.3845782	Insula		
Peaks non-significant as clusters	18	-90	-4	0.008416306	$8.338653 \times 10^{-5}$	3.7646651	Lingual Gyrus	18	R
	6	-90	-14	0.0071455813	$4.9175817 \times 10^{-4}$	3.2952	Declive (cerebellum)		R
	2	28	36	0.0071442807	$5.164076 \times 10^{-4}$	3.2814317	Cingulate Gyrus	32	L
	8	38	14	0.007555881	$3.6959953 \times 10^{-4}$	3.3746119	Anterior Cingulate	32	R
	-34	10	46	0.0071442807	$5.164076 \times 10^{-4}$	3.2814317	Middle Frontal Gyrus	6	L
	-48	-58	42	0.0071442807	$5.164076 \times 10^{-4}$	3.2814317	Inferior Parietal Lobule	40	L
	15	-13	-4	0.0076653096	$3.5643848 \times 10^{-4}$	3.3845782	Thalamus		R
	57	-27	-12	0.008135796	$1.40038 \times 10^{-4}$	3.633064	Middle Temporal Gyrus	21	R
	48	-45	51	0.008135796	$1.40038 \times 10^{-4}$	3.633064	Inferior Parietal Lobule	40	R
	-14	-61	17	0.008617656	$7.734643 \times 10^{-5}$	3.7834134	Posterior Cingulate	30	L
	-4	60	9	0.0089207785	$5.4598368 \times 10^{-5}$	3.8691933	dlPFC	9	L
	-6	0	51	0.008410512	$9.895277 \times 10^{-5}$	3.7216759	Cingulate Gyrus	24	L
	-4	8	-17	0.0089207785	$5.4598368 \times 10^{-5}$	3.8691933	Subcallosal Gyrus	25	L
	4	-74	54	0.0071442807	$5.164076 \times 10^{-4}$	3.2814317	Precuneus	7	R
	-34	-84	30	0.009234563	$2.4616009 \times 10^{-5}$	4.059246	Superior Occipital Gyrus	19	L



[Figure 14. (A) Right view of cluster 1; (B) slice view of cluster 1 in orange and cluster 2 in white.]

#### 2.3.4. Discussion

Our meta-analysis of patterns of neural activation during behavioral risky decision making in healthy older adults showed clusters of activation in the dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex, as well as in cortico-basal loops. Despite an inclusion criterion > 55 years old, the mean age of the study population was 69.5 years with few participants from 55 to 60 and many participants older than 60, up to 95 years old. Thus, our study concerned older participants.

The results of the current meta-analysis are in line with previous findings showing involvement of both dlPFC and cortico-basal loops to support executive functioning and cognitive automatization, as well as involvement of the orbitofrontal cortex and the insulae to support emotion and reward loops. In this regard, these findings are similar to what has been reported in younger healthy adults (174).

Indeed, the insula is involved in emotional regulation circuits, particularly in relation to reward circuits and disgust. The activation of the insula could be associated with reduced risk taking and with more conservative behavior, potentially associated with risk avoidance (183).

Concerning the inferior frontal gyrus, recent studies have highlighted its importance in working memory and cognitive flexibility in decision making (184).

In our meta-analysis, these activations were found in the bilateral orbitofrontal cortex, although predominantly in the left hemisphere, classically known for its involvement in the modulation of decision making in reaction to the identification of emotional processes with projections within the insula (172). In addition, bilateral activation (although predominantly right) was found in the putamen and the dorsolateral prefrontal cortex, associated with executive functions, cognitive automatization and the planning of the response in relation to the decision taken (185).

In contrast to young adults, however, results of the current meta-analysis indicate that older adults show a different pattern of functional activation in several regions. In fact, we observed a bilateral, although predominantly right, pattern of activation of the cortico-basal loops. Although our study population does not allow direct comparison with younger subjects, the literature shows that this pattern of activation seems to be predominantly left-sided in young subjects (173).

Various functional neuroimaging studies in cognitive aging have led to the development of models, such as the Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (HAROLD) (186,187) and the Posterior-Anterior Shift in Aging (PASA) theory, trying to explain these modifications seen in aging (188). The HAROLD model predicts that aging is associated with the recruitment of additional neural resources in regions contralateral to those seen in younger people in the prefrontal cortex (186). Even though ROI structural imaging studies on risky decision making in aging seem to support the HAROLD model (151), we were unable to find evidence to confirm any of those models in our meta-analysis. Indeed, the results of the current meta-analysis rather seem to support the view that the pattern of functional activation is contralateral to that found in young adults, rather than bilateral, at least with respect to decision making.

The set of behavioral tasks included in our meta-analysis are risk-taking decision-making tasks. However, among the five included studies, four used tasks combining decisions under ambiguity and decisions under risk, while the fifth task required only decisions under risk. Although all of these tasks mobilize executive functions, we must remain careful in not over-interpreting the results of our meta-analysis, since the tasks used cognitive processes to varying degrees, namely, impulsivity, learning by feedback and risk taking. This limits the generalizability of our results and warrants the need for further studies on complex decision making to be carried out, especially within the context of aging.

Thus, this question of compensation in aging with possible recruitment of additional areas still remains partially unexplained in decision making. In this respect, our meta-analysis is not powerful enough and other studies need to be conducted to be able to better analyze this type of compensation. Although our study was limited in its statistical power, it approached this question in an original way and synthesized the current known data. To be able to really interpret the neurofunctional activation data, a greater homogeneity of the paradigms and protocols of decision-making tasks and fMRI analysis must

be sought. Although the paradigms included in our study are not identical, the behavioral approach to risky decision making is similar enough across tasks to warrant analysis. However, paradigm adaptations to age-related vulnerabilities, including simplifications of tasks, are observed, sometimes deviating considerably from the initial behavioral task. On the other hand, the same acquisition, analyzed by several teams, can lead to divergent results (189). This necessitates a quality process for future research. Given the lack of standardization, we chose to restrict our meta-analysis to widely used tasks that have been the subject of behavioral analyses reproduced in the literature, to avoid biases related to tasks that would not respect risky decision-making behaviors. This leads our analysis to focus on a small number of studies but favors the comparability of the studies and thus the relevance of the results. It is widely accepted that the more the studies included in a meta-analysis, the better the usability of the results (190). However, because of the narrowness of our inclusion criteria and the exploitation of only the results grouped in the form of clusters, without integrating the isolated peaks, we reduced the risk of bias (191). We therefore present our results as a minimum activation pattern. Nevertheless, these results should be interpreted with caution and confirmed by further studies as the functional research on decision making in older adults grows.

Thus, our meta-analysis describes a model of activation in the left OFC, bilateral dlPFC and right insula that can be used as a minimum pattern of activation in the risky decision-making behavioral tasks of healthy older subjects.

#### 2.3.5. Conclusions

In conclusion, our meta-analysis on the neural correlates of risky decision making in normal aging highlights the involvement of circuits associated with both emotion regulation (insula, inferior frontal gyrus and orbito-frontal cortex) and executive function (Putamen and dorsolateral prefrontal cortex).

## 2.4. Quel est l'impact des troubles neurocognitifs sur cette capacité décisionnelle ?

Les travaux précédemment présentés concernant les modifications des processus de prise de décision au cours du vieillissement non pathologique mettent en évidence les difficultés relatives à la prise de décision de la personne âgée, notamment lors de décisions qui ne peuvent pas faire appel à l'expérience (typiquement les situations médicales lourdes et complexes ou les situations médico-sociales d'institutionnalisation) ; et particulièrement quand la décision implique une composante émotionnelle.

En effet, les mécanismes de prise de décision impliquent 2 composantes :

- L'usage des fonctions exécutives (cortex pré-frontal dorso-latéral) et notamment des capacités de planification et d'usage de la mémoire de travail.
- L'usage des fonctions mnésiques et affectives impactant la capacité de jugement, notamment en fonction de l'expérience, dans une analyse médiée par le cortex orbito-frontal et les circuits cortico-basaux.

Or, dans la Maladie d'Alzheimer et les Maladies Apparentées (MAMA), ce sont ces fonctions, dont nos travaux d'analyse de la littérature mettent en évidence le rôle, qui sont particulièrement altérées, et ce de façon précoce. Ainsi, dans ces troubles neurocognitifs, outre l'altération mnésique, qui met en défaut la capacité à appliquer des expériences antérieures pour prendre une décision sur une situation présente, ce sont l'ensemble des fonctions cognitives qui, selon leur degré d'atteinte, peuvent entraîner une défaillance de l'aptitude décisionnelle (130,192). En effet, la prise de décision est un processus neuropsychologique complexe, mobilisant à la fois les fonctions exécutives, mnésiques, et la régulation des émotions, afin de définir une stratégie orientée vers un but. Plus l'enjeu de la décision est complexe, plus ces structures sont mobilisées. Or, les enjeux associés à la prise de décision sont majeurs dans le vieillissement, surtout en cas de survenue de troubles neurocognitifs comme les MAMA. La capacité à évaluer l'aptitude décisionnelle est donc cruciale, en particulier dans des choix complexes comme celui du maintien à domicile ou de l'entrée en institution. En effet, comme explicité en préambule, dans ces situations, sous certaines conditions légales, notamment associées à une mise sous tutelle, il peut être établi un certificat d'inaptitude à la capacité décisionnelle justifiant du transfert d'une personne en institution sans son consentement explicite. Bien que l'assentiment soit alors recherché, cette limitation des libertés fondamentales justifie d'une attention particulière à l'évaluation de l'aptitude décisionnelle, en détaillant les capacités résiduelles de chaque personne à partir en se basant sur une analyse neuropsychologique rigoureuse (193).

### 2.4.1. Troubles neurocognitifs et altération des fonctions neuropsychologiques

Les évaluations de repérage des fonctions cognitives ne suffisent pas à apprécier un phénomène aussi complexe que celui de la prise de décision. En effet, comme évoqué plus haut, la prise de décision implique de façon spécifique les fonctions exécutives, la mise en œuvre d'éléments motivationnels faisant appels aux comportements tournés vers un but, la capacité de discernement, et compte-tenu des échanges avec autrui, la capacité à apprécier la reconnaissance des émotions. Il est donc nécessaire d'explorer chacune de ces fonctions. Nous détaillons, ci-après, les principales approches d'évaluation clinique des différentes fonctions mobilisées.

#### 2.4.1.1. L'évaluation des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont absolument centrales dans l'aptitude à la prise de décision. Elles sont la pierre angulaire des circuits neurologiques de la décision. Bien qu'elles soient approchées par les tests neuropsychologiques de repérage, une évaluation plus spécifique est essentielle.

Pour cela, et compte-tenu de l'importance et de la complexité de ces fonctions, 3 tests neuropsychologiques sont fréquemment réalisés :

- La Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF) (194) est une batterie d'évaluation globale. Elle repose sur la passation de 6 tâches distinctes, chacune cotées sur 4 points (0 à 3). La norme est un score > 17.
- L'étude spécifique des capacités d'inhibition par le test de Stroop – Victoria (70). La version colorée brève est privilégiée en gériatrie. Elle consiste en une série de 24 cartes de couleurs à nommer, alors qu'il y a une variation de la congruence entre la couleur écrite en toute lettre, la couleur utilisée pour la calligraphie du mot, et la couleur du fond de la carte. Les normes attendues varient selon l'âge et la population, et sont exprimées en Z-score. Les normes françaises, pour la population atteinte de troubles neurocognitifs sont présentées en annexe des travaux du Collège des Psychologues Cliniciens spécialisés en Neuropsychologie du Languedoc Roussillon (70).
- L'étude de la flexibilité mentale par le Trail Making Test (69), qui consiste à rejoindre le plus rapidement des chiffres et des lettres, dans l'ordre alphabétique et numérique, sur une feuille. Les normes sont à rapporter au niveau d'éducation du patient, et à son âge, et sont rapportées dans les tableaux synthétiques spécifiques de la population franc-comtoise des travaux de Sylvestre et al (195).

#### 2.4.1.2. Anosognosie

Chez les patients plus âgés, les maladies neurodégénératives de type Alzheimer sont associées à un phénomène d'anosognosie. Ainsi, la non-reconnaissance par le patient de ses propres troubles cognitifs implique l'absence de prise en compte de ces limites dans le discours des patients (91,196).

L'anosognosie est un élément central dans l'évaluation d'une décision complexe, notamment inhérente à sa propre situation. En effet, l'absence de perception de ses propres symptômes modifie les choix que l'on peut faire pour soit même. Or, les maladies neurocognitives sont fréquemment associées à cette symptomatologie.

Plusieurs outils d'évaluation existent, reposant sur l'évaluation, à la fois par le sujet et son aidant principal, de la présence de symptômes, et la comparaison des réponses. L'échelle la plus utilisée est le Anosognosia Questionnaire for Dementia (AQ-D) (197). Sa forme française n'a pas fait l'objet d'une validation spécifique, et c'est la traduction littérale qui est utilisée. Il repose sur la passation de 30 questions. Chacun des items est coté sur 3 (de 0 à 3), selon la sévérité ressentie. Le score final est obtenu par soustraction des différences entre le patient et l'aidant. L'absence d'anosognosie est définie par un score < 14.

#### 2.4.1.3. Evaluation des capacités de discernement

Parmi les éléments nécessaires à la prise de décision, il y a le maintien d'une capacité de discernement. Ceci peut être évalué par la Jugement Assessment Tool (JAT) (71), test neuropsychologique d'analyse des capacités de jugement validé en français, y compris auprès de personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer, et composé de 2 sous-parties :

- D'une part une capacité à proposer des solutions variées à des problématiques de la vie quotidienne

- D'autre part une capacité à évaluer les bénéfices ou limites de solutions proposées à des situations de vie quotidienne.

La JAT a été validée pour une utilisation sur une population francophone et anglophone québécoise âgée jusqu'à 82 ans, y compris avec une norme calculée pour les personnes âgées atteintes d'une maladie d'Alzheimer. Elle permet ainsi de différencier l'évaluation d'un trouble du jugement d'une altération liée à la Maladie d'Alzheimer.

#### 2.4.1.4. Evaluation de la cognition sociale.

La cognition sociale est essentielle, dans la prise de décision, du fait de l'échange induit avec autrui. Une évaluation de la cognition sociale par l'échelle des visages de la mini-SEA (198) peu, par exemple être réalisée.

Cette échelle se base sur les visages d'Ekman, et demande au patient de reconnaître de façon adaptée 7 expressions présentés par 35 visages. Les 6 émotions possibles et le visage neutre sont donnés au sujet avant la passation du test, puis les 35 visages (5 visages pour chaque expression) sont présentés au sujet, qui doit donner l'émotion exprimée. L'évaluateur cote un point par expression correcte. Un score sur 15 est généré à partir du pourcentage de réponse correcte. La norme est à 12/15 (199).

#### 2.4.1.5. Evaluation de l'apathie

L'apathie se traduit par la perte des capacités d'initiative d'un comportement orienté vers un but. L'apathie est un symptôme fréquemment associé aux troubles neurocognitifs. Elle impacte la capacité à la prise de décision, en inhibant la prise d'initiative.

Une évaluation de l'apathie peut être menée par l'Inventaire Apathie (IA) (200). Il s'agit d'une échelle qui a pour objectif d'évaluer les trois dimensions cliniques de l'apathie : l'émoussement émotionnel, la perte d'initiative et la perte d'intérêt. L'IA s'effectue par l'intermédiaire d'un entretien avec l'accompagnant et le sujet.

Chacun des 3 volets évalué est coté sur 12, correspondant à un score de Fréquence (4 niveaux) x sévérité (3 niveaux). Le score total est donc sur 36. Le quotient entre le score du patient et l'évaluation de l'aidant permet d'évaluer la différence de perception. Un score supérieur à 1 est pathologique, et la sévérité est directement évaluée par le score.

#### 2.4.2. Troubles neurocognitifs et choix du lieu de vie.

Il résulte des éléments présentés ci-dessus, et notamment des altérations neuropsychologiques et fonctionnelles potentielles, une potentielle dissociation entre le discours de prise de décision des patients atteints d'une maladie neurodégénérative – discours impacté par l'anosognosie --, le discours de leurs proches aidants, et la réalité de leurs capacités neuropsychologiques, notamment lors de décisions complexes et à fort impact émotionnel. Ce qui rend d'autant plus important de prendre en considération à la fois ce que veulent et rationalisent les patients, ce que verbalisent les proches, et ce qu'objectivent les évaluations neuropsychologiques et neurofonctionnelles d'évaluation de la prise de décision.

Le risque, face à la demande de prise de décision dans ce contexte, est double :

- soit on considère ces personnes comme complètement autonomes, ce qui n'est probablement pas le cas du fait des altérations neurocognitives liées au vieillissement et aux maladies neurodégénératives, même débutantes, et on ignore alors la difficulté que représente une prise de décision, ce qui contribue ainsi à majorer leur vulnérabilité (97,124);

- soit, au contraire, on considère ces personnes comme non autonomes et toute décision est prise par substitution, ce qui interroge sur le respect de leurs volontés et par là même, de leur dignité (201).

Sous-jacent à ce risque, l'enjeu est alors la question de l'autonomie des personnes âgées, que l'on pourrait qualifier de « relative ». En effet, la tendance est de considérer l'autonomie décisionnelle selon un mode binaire, où l'autonomie est, ou n'est pas, tandis qu'en réalité, elle se présente plutôt comme un continuum (202), où, selon les évolutions, la personne peut présenter un certain degré d'autonomie cognitive. Et, ce degré d'autonomie relative peut être différent selon la complexité de la décision à prendre (203).

Décider de rester ou non dans son domicile est une question majeure dans le parcours de vie d'une personne âgée atteinte d'une maladie neurodégénérative (204). C'est une décision qui doit être replacée dans l'histoire de la personne, dans son parcours de vie, son environnement social et familial (205). Des études ont montré que les personnes âgées sont souvent écartées de la décision concernant un maintien à domicile ou non (206), alors même qu'elles préfèrent, bien souvent, rester chez elle (207). Or, L'anosognosie est ainsi responsable d'une dissociation entre la perception de qualité de vie de la personne âgée et de ses aidants (208–210). Dans ce contexte, la question du choix du lieu de vie est particulièrement sensible : les aidants peuvent être amenés à favoriser une décision de quitter le domicile, sans que cela ne corresponde aux souhaits ni à la perception des personnes âgées (211). Ce positionnement génère ainsi des tensions au sein du binôme aidant-aidé, mais aussi au sein de la sphère médico-sociale qui gravite autour de la situation (203).

Néanmoins, dans ce contexte d'autonomie relative, les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée peuvent développer leurs arguments rationnels pour ou contre un maintien à domicile. Ainsi les analyses d'Aline Chamahian et Vincent Caradec sur le vécu d'Alzheimer par les malades ont montré que le discours des patients pouvait être structuré et bien différent ce que les familles et proches anticipent ou attendent (212).

Cependant la plupart des études sociologiques sur ce sujet s'intéressent à des patients plutôt jeunes et au début de leur pathologie. Les analyses en sociologie du vieillissement ont mis en avant le concept de déprise, qui exprime le fait que la personne âgée est en permanence dans une négociation inter et intra personnelle pour garder son identité malgré le passage du temps, les changements sociaux (veuvage) et les changements physiologique (dépendance) (213–215). La perception du risque par les patients peut être analysée au travers de ce concept et montre la nécessité, dans ce contexte de pathologies neurodégénératives et d'anosognosie, d'analyser dans une logique mixte les données issues de la consultation gériatrique, les données issues de l'imagerie et les données issues des entretiens sociologiques qui permettront de replacer le patient dans son histoire et dans son vécu quotidien. Cela permettrait de placer la capacité de décision du patient dans un continuum qui s'éloigne de la perception binaire, et permet de reconnaître une forme d'autonomie relative de la personne selon les situations.

#### 2.4.3. Nécessité d'objectiver l'aptitude décisionnelle relative au choix du lieu de vie en cas de troubles neurocognitifs

Ainsi, même si, de façon générale, la question de la prise de décision a été explorée sur le plan neuropsychologique dans de nombreuses études, **il n'existe aucun test ni aucun score qui soit spécifique de la capacité à la prise de décision tant il s'agit d'un processus complexe** (216).

La question de l'aptitude à la prise de décision en situation complexe est, habituellement, approchée par une analyse multiple des tests de repérage de troubles neurocognitifs. On peut associer à ces éléments de repérage, une évaluation gériatrique standardisée incluant une évaluation des aptitudes à la vie quotidienne et des aptitudes instrumentales à la vie quotidienne (217–219). Ces paramètres multiples sont ensuite synthétisés par le clinicien sensibilisé à l'approche gériatrique, au cours d'une évaluation gériatrique standardisée, pour se faire une idée, entre autre, de la capacité globale à la prise de décision (220).

A ces paramètres cliniques, peuvent s'ajouter des tâches comportementales spécifiques de l'aptitude décisionnelle en situation à risque, comme la BART ou l'IGT, potentiellement réalisables dans le cadre d'une évaluation neuro-fonctionnelle par IRM ou EEG. Cependant, à ce jour, ces évaluations spécifiques ne sont pas utilisées en routine clinique, ni même lors d'expertises judiciaires, que ce soit sous leur format comportemental seul ou couplé à l'imagerie neuro-fonctionnelle. L'évaluation de la capacité de prise de décision repose donc actuellement sur les données d'évaluation par les tests de repérage.

Compte-tenu de la difficulté que représente cette évaluation de l'aptitude décisionnelle, et de l'enjeu éthique et sociétal (221), l'objectif de notre recherche, se basant sur les éléments de littérature évoqués précédemment est de proposer un protocole innovant d'évaluation de la capacité décisionnelle. Il s'agit ainsi d'analyser l'apport de la passation de tâches de prise de décision avec prise de risque en imagerie neuro-fonctionnelle, en croisant ces données avec des analyses psychosociologiques, pour évaluer si ces données complémentaires apportent au clinicien une plus-value dans l'évaluation de la capacité à la prise de décision de patients présentant des troubles neurocognitifs majeurs au stade léger à modéré. En se basant sur les données identifiées dans la littérature, notre démarche de recherche s'est donc construite en 2 étapes :

- D'une part concevoir un protocole de recherche innovant pour répondre à notre objectif.
- D'autre part valider, par des données préliminaires, la faisabilité de cette conception.

Ces 2 étapes sont présentées dans la suite du manuscrit.

### 3. Evaluer la capacité décisionnelle de personnes âgées avec une vulnérabilité cognitive : proposition d'un protocole innovant (Article 3).

Le protocole présenté ici est accepté pour publication dans la revue *BMJ Open*, pour son caractère original et innovant, sous le titre : *Added value of functional neuroimaging to assess decisionmaking capacity of older adults with neurocognitive disorders: a study protocol*, et la référence suivante : <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053549>

La liste des co-auteurs est la suivante : T. TANNOU, A GODARD-MARCEAU, S. JOUBERT, S. DANEULT, M.-J. KERGOAT, E. MAGNIN, A. COMTE, D. GABRIEL, C. VIDAL, L. PAZART, R. AUBRY

Il a fait l'objet d'une revue par les paires à 4 reprises dans le cadre des demandes de financement (montant total accordé au projet : 200.000 euros) et des autorisations éthiques. Ces évaluations ont permis son amélioration et l'obtention des financements de recherche. Il est déposé site ClinicalTrial.gov sous la référence NCT0393114. Le présent protocole a été validé par le Comité de Protection des Personnes Bordeaux II le 30 septembre 2020. L'investigateur principal de l'étude, médecin et titulaire des financements obtenus est le Thomas TANNOU, candidat au grade de Docteur en neurosciences auteur de ce manuscrit. Les différents comités évaluateurs ayant validés et financés le projet ont été les suivants :

- Appel à Projet Interne – CHU de Besançon (API3A) en 2018.
- Comité d'Étude et de Réflexion Scientifique et Médicale (CERSM) - Don du Souffle 2018.
- Prix Harmonie Mutuelle Alzheimer 2019 porté par la Fondation de l'Avenir et le groupe VYV :
- Bourse de thèse de la Fondation Médéric Alzheimer 2019-2020 et 2020-2021.

Le résumé, en Français, de l'article est le suivant :

**Introduction** : L'évaluation de la capacité de prise de décision est essentielle dans la vie quotidienne ainsi que pour définir un plan de soins centré sur la personne. Néanmoins, au cours du vieillissement, surtout si des signes de troubles neurocognitifs (TNC) apparaissent, il devient difficile d'évaluer la capacité de prise de décision ce qui soulève des questions éthiques. Actuellement, l'évaluation de la capacité de prise de décision (CPD) est basée sur l'évaluation du clinicien, complétée par des tests neuropsychologiques. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pourrait apporter une valeur ajoutée au diagnostic de la capacité de prise de décision dans les situations difficiles.

**Méthodes et analyses** : Il s'agit d'un protocole prospectif monocentrique évaluant l'IRM fonctionnelle par rapport à l'évaluation clinique de la CPD. Les participants seront des personnes âgées de plus de 70 ans, vivant à domicile, présentant un diagnostic de TNC majeur léger, et aucun critère d'exclusion de l'IRM. Ils seront évalués cliniquement par un gériatre sur leur CPD, sur la base des tests neuropsychologiques réalisés en pratique courante. Les participants effectueront ensuite une tâche comportementale en IRM fonctionnelle (Balloon Analog Risk Task) afin d'analyser les zones d'activation. Des entretiens semi-structurés supplémentaires seront menés pour explorer les implications dans la vie réelle. L'analyse principale étudiera la concordance/discordance entre la classification clinique et l'activation des régions d'intérêt en IRMf. La reclassification comme "capable", sur la base de l'IRMf, de patients pour lesquels le diagnostic clinique est " douteux " sera considérée comme un gain diagnostique.

**Ethique et diffusion** : les participants signeront un formulaire de consentement. Compte tenu du sujet, leur capacité à consentir à la recherche sera évaluée. Une étude pilote est menée au préalable pour prouver le concept et vérifier la faisabilité.

L'article est ici présenté, en anglais, dans son intégralité :

### 3.1. Introduction

It is during the ageing of patients, particularly those with multiple pathologies, and in whom cognitive disorders appear, that the most complex and ethical questions arise (222,223) both in the medical field (advance directives, decisions to continue, implement, limit or stop treatments, investigations or not) and in the medico-social and social field (organisation of home support, institutionalisation, etc.). In this context, these patients are frequently referred to geriatric consultations or memory centres for an overall assessment of their cognitive functions and their daily life skills in order to optimise their care plan and anticipate their medical and medico-social outcome (224,225). This Person-Centered Care plan is therefore based on an assessment of the older person's life project and decisions concerning his or her future, in particular through the question of home care or institutionalisation (226).

Assessment of decision-making capacity is essential in this respect. However, the tendency is to consider decision-making autonomy in a binary mode, where autonomy is preserved vs. affected, while in reality it is more like a continuum (202). Indeed, the decision-making autonomy of older people with cognitive impairment is relative and dependent on their neuropsychological disorders and previous experiences they remember, as well as on the ability of their relatives to support them. Considering that the older person, particularly with neurocognitive impairment, is no longer competent to decide the living place for himself or herself has a major impact. The result is often a procedure for placing them under legal protection or, at the very least, a daily questioning of their opinions and life choices (222,227).

Decision-making refers to a process that includes several steps from analyzing a problem to taking action to solve it (160,161). In addition to mobilizing the sensory functions necessary for communication and language skills involved in integration of information, decision-making involves complex neuropsychological processes. Indeed, decision-making is largely part of executive functioning and involves other processes such as flexibility, inhibition, working memory and emotion recognition.

Nowadays, evaluating decision-making skills of older adults with dementia or Mild Cognitive Impairment is done through a global gerontological assessment (220) and, in various situations, multidisciplinary evaluations involving neuropsychologists and/or occupational therapists. In that way, cognitive assessment items such as the Mini-Mental Status Examination (MMSE) (68) or the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (67,228) can be combined with an assessment of life and instrumental life abilities (217–219). Sometimes, when decision-making ability is clear, these tests and clinical interviews can be sufficient for clinicians in their assessment. But, more often, such simple assessments of cognitive functions are not sufficient to assess a phenomenon as complex as decision-making and need to be completed by a complementary neuropsychological assessment exploring the different skills involved in decision-making ability. In order to analyse these different cognitive components necessary for decision-making, different evaluation scales exist, potentially used separately or combined: evaluation of apathy (200), evaluation of social cognition (198,199,229), evaluation of more specific executive functions such as inhibition, using the Stroop-Victoria Test (70), and mental flexibility using the Trail Making Test (69), evaluation of depressive risk using the Geriatric Depression Scale (GDS-15) (230), and, finally, evaluation of one's capacity for discernment using the Jugement Assessment Tool (JAT) (71).

However, to date, these tests are time-consuming and require training in their administration. Moreover, none of them is specific to decision-making capacity, and, as they cannot be done during the medical consultation, they must be performed during an additional neuropsychological

assessment. Finally, because of their low specificity to decision-making, it is the global synthesis by the clinician which, in the end, determines the decisional aptitude. In certain situations, such as when patients maintain significant cognitive reserve capacities, or in the case of Diogenes syndromes, the complexity of the evaluation and the implications for the future of the older person in terms of choice of living environment, for example, lead to a need for a more specific "objectification" of decision-making skills.

Several specific behavioural tasks have been developed to study the decision-making capacity associated with risk-taking behaviour. These tasks model decision-making according to so-called "under-risk" models (known probability of occurrence of an event), or "under-ambiguity" models (unknown probability of occurrence of an event). Even if these tasks are not yet used in routine clinical practice, some of them have been tested even in subjects with neurocognitive disorders, as described in a recent systematic review (231). Among these models, the Iowa Gambling Task (IGT) is a behavioural task for evaluating decision-making under conditions of uncertainty that has been studied extensively (72,73). Other tests can be used, such as the Balloon Analogue Risk Task (BART), which is a decision-making assessment task associated with risk taking and allows the study of emotional and impulsivity components (76). Their behavioral use may expose clinicians to the same limitations as more traditional tests. Nevertheless, the development of functional imaging has made it possible to explore this under the neurological functional aspect in addition to behavioural approaches (84). In this case, it is not so much the behavioural score that counts, but rather the analysis of brain function during the performance of a given task. This is particularly the case in functional MRI (fMRI) which is a neurological imaging technique whose main strength lies in its spatial resolution. Thus, this technique allows a fine analysis of the recruitment of the different areas, already known to be involved in decision-making tasks, such as the prefrontal dorsolateral and orbitofrontal cortex and the deep nuclei (78,231,232).

To date, it is the clinician's assessment, based on a global analysis of his clinical evaluation and the neuropsychological assessment, which enables the decision-making ability to be assessed (220). Given the difficulty it represents, and the ethical and societal issues raised, the research question concerns the contribution of neuroimaging technologies as an aid to the evaluation of decision-making capacity. The question which arises is therefore that of the development of diagnostic aid tools for complex situations in which the clinician is in difficulty. Thus, it appeared necessary to conduct a mixed clinical study, particularly to explore complex choice situations such as the decision to live at home versus moving to a nursing home in anticipation of the evolution of dementia. This study will integrate different approaches: usual clinical assessment of decision-making abilities, advanced neuropsychological explorations and an evaluation of decision-making ability using functional neuroimaging. The study will be completed by analysing the arguments of patients, caregivers and geriatrician through qualitative interviews. **The objective will be to evaluate the added value of functional neuroimaging (fMRI) to assess the decision-making capacity of older adults with neurocognitive disorders. More specifically, the objective will be to determine if patients with "questionable" decision-making abilities can be reclassified as "able to make decisions for themselves" using activation of areas involved in risky decision-making during fMRI.**

### 3.2. Method

#### 3.2.1. Study design

IMAGISION is a prospective monocentric single-arm study evaluating an innovative diagnosis procedure. As such, the usual recommendations for reporting are based on the STARD methodology

(233). The study will begin in the fall of 2021 at the University hospital of Besançon (France) and should be completed in the spring of 2023.

### 3.2.2. Participants

The study population will include older adults over 70 years of age, living at home, presenting neurocognitive disorders with impaired functional independence. These participants will need to be referred to the university hospital where the research takes place by their General Practitioner (GP) for a geriatric cognitive assessment due to the need for complex decision making especially associated with ageing in place (stopping driving, setting up home support) or moving to a nursing home. The assessment will be done through memory clinics, day care units, or possibly week care to explore their neurocognitive disorders.

The inclusion criteria will be: subjects aged 70 years or older, including adults under legal protection; right-handed; with a suspected diagnosis of mild to moderate dementia based on clinical assessment (neurocognitive impairment with impact on activities of daily living); living at home, and having at least one informal caregiver. The participants (or their legal representatives) will be asked to sign the informed consent form. Given the topic of the research, in order to avoid any doubt about the capacity to consent, it will be verified by University of California, San Diego, Brief Assessment of Capacity to Consent (UBACC) (234) – French Version (235) and the caregiver will be involved in signing the consent.

The criteria for non-inclusion will be the following: to have a major neurocognitive disorder of moderate to severe intensity (based on clinical assessment and/or MMSE < 15); subjects referred for consultation, but not presenting with dementia after clinical investigation (based on clinical assessment and/or MMSE > 27 or MoCA > 26); subjects presenting a delirium syndrome (positive CAM) at the time of inclusion or presenting a severe psychiatric pathology (in particular severe depression, score > 20 on the Geriatric Depression Scale – 30 items); subjects presenting phasic disorders not allowing neuropsychological explorations or a semi-directed interview; and contraindications to MRI scanning.

All patients corresponding to these eligibility criteria will be offered to participate in the study, even if their decision-making capacity status seems obvious at the outset. Indeed, in order to identify the added value of neurofunctional imaging, it is necessary to include all eligible participants, and then to dissociate them, based on the analysis of individual characteristics, on the one hand, and the associated qualitative study, on the other hand. This will allow to analyse individual characteristics (patient's typology) and arguments explaining the results. Thus, patients will be included consecutively, subject to their consent, until the required number of subjects is reached (see below).

### 3.2.3. Test methods

#### ***Reference standard: clinician assessment of decision-making ability***

The standard of reference for our study will be the clinician's assessment of the patient's decision-making ability on decision associated with ageing in place (stopping driving, setting up home support) or moving to a nursing home, within the context of a geriatric consultation or day/week hospital stay.

This geriatric consultation or day/week hospitalisation includes, in a standardized way, the collection of data from a standardized gerontological evaluation (ADL, iADL, GDS 30), the evaluation of comorbidities (Charlson index), a somatic examination including neurological and gait testing (gait speed), and the performance of cognitive tests such as MoCA or MMSE associated with Frontal Assessment Battery (FAB) (236) to identify neurocognitive disorders.

If additional neuropsychological explorations are deemed necessary by the geriatrician to conclude on decision-making abilities, specific neuropsychological tests evaluating the different skills necessary for decision-making will be carried out. These tests are standardized and stratified according to age and level of education. These additional neuropsychological tests within the context of this research project may assess:

- executive functions using the Stroop-Victoria test (70) and the Trail Making Test (69),
- judgment abilities with the Judgment Assessment Tool (71)
- anosognosia using the AQ-D (197)
- apathy using the Apathy Inventory (200)
- social cognition using the mini-SEA face task (198,199,229)

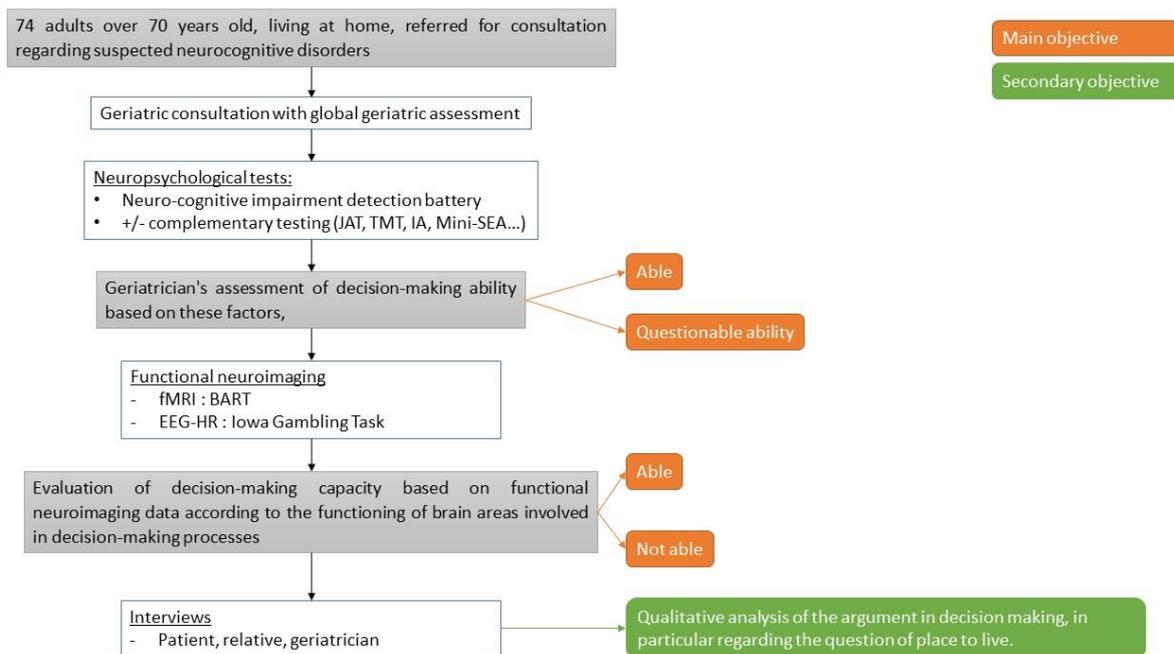
The limits used to identify normal or pathological values of these neuropsychological tests are determined based on cut-off scores and Z-scores calculated from available age and education-derived norms. These data, standardized, are described in main publications or on French validation of the test. Some authors have developed tools to help clinicians calculate scores:

- For Stroop-Victoria references, it can be find at: [https://psitec.univ-lille3.fr/wp-content/uploads/2017/08/1-Stroop\\_Victoria-feuille\\_cotation.xls](https://psitec.univ-lille3.fr/wp-content/uploads/2017/08/1-Stroop_Victoria-feuille_cotation.xls)
- For the Judgement Assessment Tool : <https://aqnp.ca/research/jat/>

At the end of the initial consultation, the geriatrician will classify each patient either as " preserved decision-making ability " or " questionable decision-making ability ".

Depending on the additional tests that have been spontaneously performed during the consultation, the patient will be rescheduled to perform the other tests in order to complete the data collection. The patient will also be scheduled for a second appointment to perform the functional neuroimaging evaluation (index test). Finally, a semi-directed interview will be conducted with the patient and his caregiver, to specifically explore the question of the aging in place and its consequences.

In order to harmonize the clinician's evaluation and to avoid personal bias, the clinical records of each participant will be presented and validated by a medical team including the geriatricians and neurologists involved in this study. This is where the final consensus on the clinical decisional aptitude of each patient will be decided. This harmonization of classifications will be done on the basis of the data collected during the consultation, and blind to the complementary neuropsychological, semi-directed interview and functional neuroimaging data.



[FIGURE 15 : IMAGISION Flow chart]

### **Index test: functional neuroimaging**

The assessment of the clinician's decision-making ability will be compared to the activation of the brain areas of interest involved in decision-making, during the performance of a decision-making task under risk, the Balloon Analog Risk Task (BART). Behavioral data from this decision-making task will not be interpreted in the primary analysis.

The paradigm used will be derived from the Lejuez paradigm (76), and will consist of 3 sessions of 20 blocks, comparing control balloons (no active decision) and balloons with a random probability of explosion, representing decision-making under uncertainty. The period of interest will represent the decision phase to continue the inflation of the balloon or to put virtual money into a virtual kitty.

FMRI predetermined regions of interest (ROI) involved in decision-making ability (232) will include, namely

- the dorsolateral prefrontal cortex
- the orbitofrontal cortex
- and the insula

Patients who present at least homolateral activation of one of the above-mentioned ROIs during the time of decision to inflate the test balloons or to put money into the kitty will be considered as "compatible with the ability to make decisions" on neuro-functional imaging, while patients who do not activate the ROIs in the same situation will be considered as "compatible with questionable decision-making ability".

Neuro-functional analyses will be blinded to the clinical and neuropsychological data used as the basis for the standard reference.

Whenever possible, patients will also have a high-resolution electroencephalography (EEG-HR) examination. Indeed, while fMRI is distinguished by its high spatial resolution, EEG-HR studies more specifically the temporality in cognitive functioning. Many studies point to the impact of the slowing down of the processing speed in cognitive aging, which makes the realization of a task in EEG-HR a relevant complementary data. Nevertheless, in case of fatigue or difficulty, fMRI will be preferred, and EEG-HR will only be used as a complementary data. In EEG-HR, patients will perform a validated decision task (Iowa Gambling Task) adapted to EEG-HR, and simplified to a binary decision (78). The interest will be on amplitude of the P300 and FRN waves.

**Complementary information: qualitative interviews**

Analysing the patient develops an argument concerning the choice of the place of living will be carried out by semi-directed interviews. They will be conducted with the patient, his or her caregiver and a home professional. As much as possible, the interview will be conducted at home. In that case, an observation grid of the living environment will be associated. The objective of the interview (see Interview guide in Table 5) with the patient is to identify the way in which the awareness of the cognitive pathology impacts, or not, the decision-making capacity, mainly to decide place to live, and to identify how the argument is constructed. But the interview will also look at whether decision-making ability affects other areas of life (e.g., driving), and how these are managed by the participant and/or their relatives. Anosognosia, impulsive decision-making and endangerment will be explored by triangulation with the relative and the referring health-care professional.

To validate the clinical relevance of the research, at the end of the analysis, a synthetic presentation of the results will be presented to the clinician in charge of the patient, and he/she will be asked to indicate whether these elements modify his/her clinical judgment, and if so, on which arguments, and on which specific decision-making impact.

This will identify situations in which this reclassification would make clinical sense by leading to a change in the assessment made by the clinician.

**[Tableau 5 – Interview guide]**

Main intervention	Elements to explore
You were contacted for this study because you are being cared for by Dr X. Can you tell me what made you consult him?	<ul style="list-style-type: none"> <li>● How was the decision to consult made?               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ By whom?</li> <li>○ After how long of evolution?</li> </ul> </li> </ul>
Following this consultation, a diagnosis of cognitive impairment was made. I would like to discuss this diagnosis with you. What do you think your illness is?	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Perception of cognitive illness               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diagnosis ?</li> <li>○ Impact on daily life?</li> <li>○ Impact on caregivers?</li> </ul> </li> </ul>
Has this diagnosis changed your way of life?  <i>If needed :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>for example, tell me about your day yesterday.</i></li> <li>● <i>Now, and following the announcement of this disease, what helps you in your life?</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Perception of residual independence</li> <li>● Support organisation</li> <li>● Role of the activities :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Therapeutic (day care, etc.)</li> <li>○ Leisure time</li> </ul> </li> <li>● Role of family caregivers</li> </ul>
Dr. X had told you about this study. How did the decision to participate come about?	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Perception of what a decision is</li> <li>● Perceived residual decision-making capacity</li> </ul>

In your daily life, are you confronted with situations that require you to make decisions?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perceived impact of memory impairment on decision making</li> </ul>
How do you think your memory loss and/or cognitive impairment will affect your future life?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perception of vulnerability</li> <li>• Perceived loss of functional independence</li> <li>• Perceived loss of decision-making autonomy</li> </ul>
I would like to talk a little about your home. Could you describe it to me?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perception of the strengths and weaknesses of the habitat.</li> <li>• Perceived emotional attachment to the home</li> <li>• Assessment of the ability to describe the physical location</li> </ul>
Talking about your home, how would you like to live in the future?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploring attachment in the home</li> <li>• How the issue of habitat was previously addressed (was it addressed?)</li> </ul>
Do you think that the evolution of your disease could lead you to change your residence?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploring vulnerability in the home</li> </ul>
Thank you for that. Before we finish, is there anything else you would like to add? Something we haven't talked about that you think is important to add?	

### 3.3. Analysis:

#### 3.3.1. Statistical methods description:

Quantitative data will be described in the following way: number, mean, standard deviation, quartiles and extreme values. Qualitative and semi-quantitative data will be described with the frequency and the proportion of each modality.

The main statistical analysis will consist of a descriptive analysis of the concordance/discordance data between the standardized global gerontological assessment (clinical consultation supplemented by neuropsychological tests to establish the clinical diagnosis of decision-making ability) and the objectification of the activation areas by functional imaging.

- Concordance: corresponds to situations where the clinical assessment is consistent with the fMRI activation pattern. A distinction is made between :
  - Positive concordance corresponds to a positive neuropsychological evaluation (able patients = no cognitive impairment impacting decision-making) and activation of ROI on fMRI
  - Negative concordance corresponds to a negative neuropsychological evaluation (patients with doubt about ability = presence of cognitive disorders impacting decision-making) and the absence of activation of ROI of fMRI;
  - Absolute concordance or global concordance is the sum of the positive concordance and the negative concordance;

- - Discordance: corresponds to situations where the clinical assessment is discordant with fMRI activation pattern.

Each proportion will be presented with its 95% bilateral CI.

### 3.3.2. Statistical strategy:

McNemar's Chi Test and Cohen's Kappa will be used to study the correlation between fMRI, EEG and standardized neuropsychological and gerontological consultation (2\*2 crosses: decision-able/doubtful decision-able).

Activation data from functional imaging (fMRI, EEG) will be coded as two-modality categorical variables (ability/doubt about ability) and will be linked to neuropsychological tests of executive skills, social cognition, apathy assessment, decision-making, and depression tests using regression models according to their distribution; Normality of the data will be tested using the Shapiro-Wilk test. If this is not verified, non-parametric tests will be used.

The Student's t test or the non-parametric Wilcoxon test will allow to compare respectively the means or the ranks of each test (mentioned above) according to the aptitude result from the functional imaging. A multivariate analysis of variance will be used to study the relationship between decision-making ability based on functional imagery and the joint neuropsychological test battery (possibly adjusted for age, gender, comorbidities, etc.).

### 3.3.3. Diagnostic Strategy Validation:

A pathway tree will be created for each subject and then for each group of subjects, which will make it possible to visualize the contribution of each tool to the "diagnostic" classification strategy (able/doubtful on ability).

This arborescence will allow the identification of situations that lead to divergent evaluations between imaging, neuropsychological tests and global gerontological evaluation. The individual characteristics of discordant subjects whose evaluation could be qualified as complex will be studied in order to confirm or invalidate the imaging diagnosis (according to clinical plausibility in particular).

After having confronted the various explorations, a **diagnostic gain** is expected in complex situations due to functional neuroimaging (discordance in non-able people with objectification of the activation of the ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex areas).

### 3.3.4. Number of subjects needed:

Based on the following hypothesis:

- (1) a 90% positive concordance and a 90% negative concordance; i.e. a **10% gain**.
- (2) a 2:1 split between patients with doubt about ability and able patients (estimate based on clinical practice).
- (3) a 95% bilateral confidence interval

It is necessary to include 74 subjects in our cohort to obtain the expected result with precision around the overall agreement estimate of 15% (around our overall estimate of 90% from 1,2 and 3 [0.81; 0.96]), using an exact estimation method (Clopper - Pearson).

### 3.3.5. Intermediate analyses:

It is anticipated to conduct a preliminary analysis halfway through recruitment (36 subjects) to estimate participant ability profile to adapt, if necessary, the number of participants required.

### 3.3.6. Analysis of missing and/or incomplete data

The analyzable population of the study will consist of all included patients who meet the eligibility criteria (inclusion and non-inclusion) and who have not refused the use of their data. Patients who have been withdrawn from the study will not be analyzed.

No additional enrolment is planned; patients for whom imaging results are not usable will be substituted after agreement with the principal investigator. For the primary outcome, the statistical analysis will be based on complete data (no statistical procedure for replacing missing data). All the data filled in at the different times of the study relating to the analysable population will be used.

### 3.3.7. Results organization

The quantitative analysis results will be organized according to the following elements:

- The cohort data will be compared between patients identified as "questionable ability" according to the clinical evaluation (reference) and the neuroimaging evaluation, in order to see if the imaging allows to reclassify patients as "able". To do this, the neuroimaging examinations will be performed blind to the clinician's assessment.
- In addition, the results of the functional neuroimaging tests will be analyzed in comparison with the neuropsychological tests performed, to verify the correlation between the results of the neuropsychological tests of decision-making ability and the results of the neuroimaging tests, and thus to identify, among the battery of tests used, those that are the most discriminating in the evaluation of decision-making ability. In addition, the correlation between patients classified as "able" by the clinical evaluation and the neuroimaging will be verified since it establishes the validity of the process. Finally, the neuropsychological tests that will be carried out will allow us to identify the stage of neurocognitive disorders in patients. These elements can be correlated with the analysis of decision-making abilities in order to demonstrate a correlation between neurocognitive disorders, their stage, and decision-making ability.

### 3.3.8. Methodology for qualitative analysis of interviews

All interviews will be transcribed anonymously and confidentially. Thus, the names of the places and persons mentioned in the interview will be pseudonymized. Rigorous analysis of the interviews is only possible if the content of the recording is transcribed in writing.

A thematic analysis will be conducted to build a thematic tree. The analysis of the qualitative data from the semi-structured interviews follows the logic of grounded theory, which is based on the data collected, from which an explanatory theory answering the initial question is constructed (237,238).

### 3.3.9. Pilot study

To implement our study, it was necessary to carry out a primary inclusion of archetypal patients in a pilot study. This pilot study was conducted at the Research Centre of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM), Montreal, Qc from January 2020. In accordance with the legislation in application in Quebec, protocol for the pilot study has been validated by Ethical Committee (Comité d'Éthique de la Recherche Vieillesse – Neuroimagerie) in Montreal, Qc, under the identification

CER VN 18-19 – 42, since April 03, 2019. The data collected are not part of the main study presented in this article.

The challenge of a pilot study was, first to proof our concept, i.e. the ROI activation in fMRI during our task and the concordance with neuropsychological assessment, second, to verify the clinical feasibility of our protocol with older adults with cognitive impairment; and third, to verify that all relevant tasks and information can be recorded, both clinically and in fMRI.

Nevertheless, due to the consequences of the COVID epidemic, the data collected before the successive lockdowns of the frail older adults were only complete for 4 older healthy subjects and 2 patients corresponding to the inclusion criteria for an objective of 12 older adults in each group. Although these data do not cover all the objectives of the pilot study, they are sufficient to prove our concept.

### 3.4. Ethics and dissemination:

#### 3.4.1. Patient and Public Involvement

Patients and the public were not formally involved in the IMAGISION study except through the participation of their representative in the ethical committees. Although the research question stems from clinical interactions with patients, they were not directly involved in the design of the protocol. The pilot study allowed, based on the feedback from the participants, an adaptation of the procedures, resulting in particular in a better organisation of fMRI time. Nevertheless a general public conference will take place at the end of the research, for which all participants will be invited. The data collected will be individually accessible on request, and may be transmitted by the referring geriatrician.

#### 3.4.2. Ethical issues :

The protocol presented has been validated by an ethics committee (Comité de Protection des Personnes - Bordeaux II), in accordance with French legislation on interventional biomedical research, under the reference IDRCB: 2019-A00863-54, since 30 September 2020. The participants or their legal representative have to sign consent to participate to the research. Given the topic, the capacity to understand and approve the consent must be verified using the UBACC checklist. All of these procedures have been updated to comply with COVID-19 pandemic health requirements.

#### 3.4.3. Dissemination:

Thus, the dissemination plan will contain the following elements: data from the pilot study (proof of concept and feasibility); preliminary data from the first 36 patients to support the distribution between "able" and "questionable ability" patients; final data.

All the results will be presented in international peer-reviewed scientific journals in neurosciences field (Frontier in Neurosciences...) for the first steps and clinical fields (i.e. Age and Ageing, Journal of American Geriatrics Society...), at international scientific conferences (Alzheimer Europe, gerontological Society of America) , and will be disseminated to stakeholders and participants through public conferences in Besançon and Montreal.

#### 4. IRM fonctionnelle pour évaluer la capacité de prise de décision des personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeurs : une étude de preuve de concept (Article 4)

Conformément aux éléments énoncés dans le protocole, nous présentons dans le cadre de cette thèse les données préliminaires, dont l'objectif est de démontrer la faisabilité du protocole innovant que nous avons conçu. Cet article, rédigé sous forme de preuve de concept, fait l'objet d'une *communication orale* au **Congrès Annuel 2021 de la Société Américaine de Gérontologie**, à Phoenix (AZ, USA) / online le 13 novembre 2021, et d'une *communication orale* brève au **Congrès 2021 Alzheimer Europe** le 01 décembre 2021. Les auteurs associés à ces communications sont T. TANNOU, S. JOUBERT et R. AUBRY.

Le résumé ci-dessous est accessible sous la référence de publication suivante : Tannou T, Functional MRI to Assess Decision-Making Capacity of Older Adults With Dementia: A Proof of Concept Study, *Innovation in Aging*, 2021;5(Supplement\_1):509, <https://doi.org/10.1093/geroni/igab046.1954> .

**Introduction** : Recognizing or denying decision-making capacity to a person with Alzheimer's disease poses major legal and ethical problems, particularly when confronted with issues such as aging in place or transfer to a nursing home. To date, it is the clinician's assessment, based on a global analysis of his clinical evaluation and neuropsychological tasks, which enables decision-making assessment. Given the difficulty it represents sometimes, the research question concerns the contribution of neuro-imaging technologies as an aid to the evaluation of decision-making capacity.

**Method** : We included in our proof-of-concept study 4 healthy older patients and 2 older patients with dementia (mild stage) followed in a memory clinic. One of the patient was considered as competent for decision making capacity whereas the other was not. Each of the participants completed neuropsychological tests with a focus on executive functions, anosognosia and judgemental skills. Next, they performed a decision-making task, the Balloon Assessment Risk Task (BART) in functional MRI, and, finally, they participated in a semi-structured interview completed with interview of their caregiver. For both patients, their referring geriatrician was questioned a priori on his assessment of their decision-making capacity.

**Results** : The results showed a common activation pattern in functional MRI between the patient considered competent in decision-making and the healthy subjects, unlike the patient who was not clinically competent. The qualitative analysis highlighted major anosognosia in both pathological situations, but decision-making in everyday life situations differed between the 2 patients.

**Discussion** : This study shows the feasibility, on a sensitive topic, to explore the potential contribution of functional neuroimaging as tools. Semi-structured interviews with the patient, relatives and the referring geriatrician highlighted the complexity of this topic. It also demonstrates the value of conducting mixed research, combining neurosciences and social science to explore complex clinical issues in people with dementia.

#### 4.1. Introduction

Lors du vieillissement, la capacité à prendre des décisions est essentielle, dès lors que des enjeux complexes surviennent tant sur le plan sanitaire que médico-social. Or, la présence de troubles neurocognitifs rend difficile la prise de décision, à la fois intrinsèquement et du fait du regard porté par autrui sur la personne âgée présentant une maladie neurodégénérative (239). Fréquemment, la prise de décision est naturellement partagée, notamment avec la famille ou la personne de confiance (240). Pour autant, il arrive parfois des situations, notamment en cas d'isolement social, ou de problématiques médicales ou sociales complexes, où la prise de décision est plus complexe, et où l'évaluation de l'aptitude décisionnelle devient un enjeu majeur (193), y compris dans le cadre d'expertise.

La prise de décision est un processus aboutissant à un choix. Cette démarche mobilise diverses ressources neuropsychologiques, notamment les fonctions exécutives, la mémoire de travail, les fonctions langagières, les capacités de discernement, la motivation et la récompense. Elle nécessite une conscience aigüe de sa situation et une capacité de projection vers une ou plusieurs situations hypothétiques. En conséquence, son évaluation est complexe. Il n'existe, aujourd'hui, pas de modèle de référence pour évaluer l'aptitude décisionnelle, y compris dans le cadre de procédures judiciaires, et c'est le jugement du clinicien expert qui, à l'heure actuelle, est la référence. Pour cela, le clinicien s'appuie le plus souvent sur une évaluation neuropsychologique de repérage, compléter éventuellement par quelques tests neuropsychologiques ciblant les fonctions mobilisées, par un examen clinique détaillé, et des éléments d'anamnèse et d'entretien avec le participant.

On distingue, en neuropsychologie, différentes catégories de prise de décision : la prise de décision sur projections théoriques, et la prise de décision associée à l'expérience, associée à une prise de risque (93). Cette catégorie peut être divisée en 2 sous-parties, soit on parle de décision sous ambiguïté, en n'ayant pas connaissance initiale des règles définissant le succès ou l'échec, ce qui demande donc un apprentissage et se base sur les projections théoriques et l'impulsivité, soit on parle de prise de décision sous risque si les probabilités théoriques d'événements associés aux décisions sont connues. En situation médicale ou médico-sociale, la prise de décision théorique s'apparente à la décision relative aux directives anticipées, par exemple. Il s'agit alors d'énoncer une orientation de choix basée sur une projection théorique (162). A l'inverse, les situations de prise de décision expérimentales, associées à l'expérience, et donc à un apprentissage par feedback sont plus proches des situations de vie réelle. Parmi les tâches les plus fréquemment utilisées, il y a la Balloon Analog Risk Task (BART) (76). Cette tâche se distingue par 2 phases, à savoir initialement une phase exploratoire, reproduisant le modèle « sous-ambiguïté », puis, une seconde phase où le patient a identifié les règles permettant le succès ou l'explosion, dite « sous-risque ». Dans la BART, contrairement aux autres tâches de prise de décision risquée comme l'Iowa Gambling Task (95), l'apprentissage par feedback est plus direct, du fait du retour visuel par explosion ou gain. Cela favorise l'analyse de l'impulsivité et la prise de risque. Cette tâche a été développée sur modèles informatiques, et utilisée en imagerie neuro-fonctionnelle pour étudier les substrats neurologiques de la prise de décision risquée. Une récente méta-analyse en IRM fonctionnelle montre que la prise de décision risquée est associée, dans le vieillissement, à l'activation principalement de l'insula droite, le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral (dlPFC) et le cortex orbitofrontal (OFC) gauche (232). Ces activations montrent à la fois l'implication des processus exécutifs, de la mémoire de travail, et des processus de régulation émotionnelle.

L'enjeu de notre étude est de savoir si l'IRM fonctionnelle peut être utilisée comme un outil, pour le praticien, d'aide au diagnostic de reconnaissance de la capacité décisionnelle dans les situations

complexes de patients âgés présentant un trouble neurocognitif. Compte tenu des enjeux, à ce stade, y compris de l'utilisation de l'IRM fonctionnelle en démarche clinique, il semble nécessaire de mener une étude de preuve de concept afin de pouvoir ouvrir la voie aux travaux de plus grande envergure.

Cette étude de preuve de concept s'intègre dans la phase pilote d'une étude de grande envergure, IMAGISION, dont le protocole complet fait l'objet d'une publication spécifique (241). Il s'agit, au sein d'une cohorte de patients adressés en consultation gériatrique et présentant un trouble neurocognitif majeur, de comparer l'évaluation de leur aptitude décisionnelle sur la base de l'expertise médicale usuelle (examen clinique, tests neuropsychologiques de repérages) par rapport à l'évaluation de l'activation des aires d'intérêt en IRMf lors de la passation de la BART. Il est ainsi fait l'hypothèse que l'évaluation de l'aptitude clinique sera associée à des activations du cortex préfrontal dorsolatéral et orbitofrontal en IRM fonctionnelle, et, à l'inverse, que les difficultés objectivées dans les tests neuropsychologiques sur le plan du jugement et de la prise de décision seront associées à des difficultés à la tâche BART et à l'absence d'activations du cortex préfrontal dorsolatéral et orbitofrontal en IRM fonctionnelle. De façon complémentaire, le lien qualitatif entre l'aptitude à prendre une décision -- déterminée par l'entretien clinique et la neuro-imagerie fonctionnelle -- et les arguments développés par les personnes âgées concernant les prises de décisions sera étudié. Cela se fera par l'étude du discours des sujets dans le cadre d'un entretien semi-dirigé croisé avec un entretien avec leur proche-aidant et leur médecin. Durant cet entretien, un focus spécifique sera réalisé sur la question de la prise de décision relative au maintien à domicile.

Les objectifs de cette étude de preuve de concept sont doubles :

- D'une part, sur le plan quantitatif, déterminer auprès de populations âgées saines, puis de sujets âgés atteints de troubles neurocognitifs la faisabilité du protocole, et la validation des activations attendues en IRMf du paradigme proposé.
- D'autre part, sur le plan qualitatif, valider les hypothèses et orientations de la trame d'entretien, et l'impact des troubles neurocognitifs sur les stratégies décisionnelles, en particulier du fait de l'anosognosie.

## 4.2. Matériel et Méthode

### 4.2.1. Population :

S'agissant d'une étude de preuve de concept, 6 participants ont été recrutés : 4 sujets âgés, ne présentant pas de troubles cognitifs, dans un bras « contrôle » et 2 participants « patients » présentant des troubles neurocognitifs. L'ensemble des participants étaient âgés de 70 ans et plus, étaient droitiers, et ne présentaient pas de contre-indication à la passation d'IRM.

Les participants du groupe « contrôle » ont été recrutés parmi la banque de participant du centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), et aucun ne présentait de trouble neurocognitif, y compris à un stade mineur.

Les participants du groupe « patient » ont été recrutés parmi la file active de patients suivis au Centre de la Cognition de l'Institut Universitaire Gériatrique de Montréal (IUGM). Ils ont tous bénéficié, au préalable, d'une visite médicale attestant la présence d'un trouble neurocognitif majeur au stade léger à modéré. L'évaluation du clinicien sur l'aptitude décisionnelle du patient était réalisée dans ce cadre, au moment du recrutement dans l'étude, permettant de classer chacun des patients soit « apte à prendre une décision complexe en autonomie », soit « inaptitude à la prise de décision complexe en autonomie »

Afin de participer à l'étude, aucun participant ne devait présenter de syndrome confusionnel aigu, de troubles psychiatriques sévères non équilibrés, d'histoire d'abus d'alcool ou de substances, ni d'anesthésie générale dans les derniers six mois.

#### 4.2.2. Description du protocole

##### Processus d'inclusion :

Il existait un processus d'inclusion différent selon le groupe des participants :

- Les participants du groupe « patient » ont été informés de la tenue du protocole de recherche directement par les médecins de la clinique de la cognition, s'ils correspondaient aux critères d'inclusion. S'ils acceptaient la participation à l'étude, compte-tenu de la présence de troubles cognitifs, leur aptitude à consentir était vérifiée de façon spécifique par la passation de la version française de l'UBACC (235). Ensuite, les données d'évaluation gériatrique standardisée recueillies en consultation étaient transmises à l'investigateur de recherche. Cela comprenait ADL (217), iADL (218), comorbidités permettant de calculer le score de Charlson modifié (242), nombre de principes actifs médicamenteux pris quotidiennement, diagnostic syndromique et étiologique des troubles cognitifs et résultats des scores de repérages. L'évaluation de leur statut d'aptitude définie selon le jugement du clinicien était identifiée à ce stade, mais gardée en aveugle du processus de recherche. Ces participants ont été invités à participer à la recherche en présence de leur proche aidant.
- Les participants issus du groupe contrôle ont directement été recrutés par le biais du registre du CRIUGM. Le protocole de recherche leur a été présenté, et, en cas d'intérêt, un consentement à la recherche était signé avant d'initier le processus. Les informations médico-sociales décrites ci-dessus, faisant partie de l'évaluation gériatrique standardisée leur ont été directement demandées.

##### Explorations neuropsychologiques

Afin de définir le profil neuropsychologique des participants, en particulier en rapport avec l'aptitude décisionnelle, chaque participant complétait une batterie de tests neuropsychologiques utilisés en pratique courante dans l'évaluation de patients âgés avec des troubles neurocognitifs. Le cahier de passation est présenté en annexe.

Cette batterie comportait des tests de repérages (MoCA (67) ou MMSE (68)). Si ceux-ci avaient été réalisés en consultation médicale et datait de moins de 3 mois, les scores étaient conservés, et les tests n'étaient pas refaits.

Ces tests de repérages étaient complétés par des tests neuropsychologiques évaluant les différentes compétences nécessaires à la prise de décision, à savoir : les fonctions exécutives par la BREF (236), le test de Stroop – Victoria (70) et le Trail Making Test (TMT) (69), les capacités de jugement par la Judgment Assessment Tool (JAT) (71), l'anosognosie par le AQ-D (197), l'apathie par l'Inventaire Apathie (200), la cognition sociale par l'échelle des visages de la mini-SEA (198). Par ailleurs, compte tenu des liens entre cognition et dépression, une évaluation des troubles dépressifs par la GDS-30 (243) items était réalisée. Enfin, compte-tenu des liens identifiés entre cognition et motricité et nutrition, une évaluation de la vitesse de marche (244) et un recueil du poids étaient menés.

### Evaluation en neuroimagerie fonctionnelle

Les mesures d'imageries par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont été obtenues sur un appareil Siemens Magnetom Trio 3.0T à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) du CRIUGM. L'acquisition était d'environ 45 min. Outre les éléments fonctionnels cités ci-dessous, une séquence MPRAGE (pour IRM anatomique), une séquence de resting state, et une séquence DTI ont été ajoutés.

Pendant la passation de l'IRM, le test de la BART a été réalisé (76). Il s'agit d'une tâche où le participant gonfle des ballons virtuels. Chaque insufflation est associée à une augmentation des gains potentiels, mais aussi à un risque d'explosion du ballon, entraînant la perte des gains associés. Classiquement, chaque ballon a un potentiel maximal de 12 insufflations actives (1 à 13). Le participant, sans connaître ce paramètre, a consigne d'obtenir le plus grand score possible à la fin de la tâche. Cette tâche a été déclinée et validée pour une utilisation en IRM fonctionnelle (51). Classiquement, elle suppose une alternance de 2 types de ballons : les ballons gris et les ballons bleus. Les ballons gris servent de contrôle : les participants ont la consigne de les gonfler au maximum, il n'y a ni gain, ni risque d'explosion. Les ballons bleus sont associés à une prise de décision, les participants pouvant, à chaque insufflation, décider de poursuivre ou de mettre en cagnotte. Pour favoriser la passation de la tâche, une séance de présentation avec une série de 16 ballons (8 gris et 8 bleus alternant par séries de 4) était réalisée en dehors de l'IRM, avant le début de l'acquisition. Le paradigme initial de Lejuez suppose un risque d'explosion proportionnel à la taille du ballon. Toutefois, la phase d'apprentissage peut biaiser la période de prise de décision sous ambiguïté. Nous avons donc adapté le paradigme classique pour majorer la phase initiale de prise de décision sous ambiguïté en créant une logique d'explosion aléatoire des ballons entre 2 et 13 impulsions, rendant plus complexe l'apprentissage par feedback. Le paradigme comportait donc 3 séries de 40 ballons où s'alternaient 10 ballons « gris » et 10 ballons « bleus », soit un total de 120 ballons.

### Entretiens semi-dirigés

Une étude qualitative, par entretiens semi-dirigés a eu lieu avec les participants du groupe « patient » après que l'ensemble des examens prévus par le protocole ait été effectués (examens neuropsychologiques, IRMf). Cet entretien visait à explorer la perception du patient de ses propres troubles neurocognitifs, de leur impact sur sa vie quotidienne, sur sa capacité décisionnelle et sur sa capacité à rester à son domicile. La question de décider de rester, ou non, au domicile était ainsi explorée. A l'issue de cet entretien, un second était mené, en miroir, avec l'aidant principal. L'objectif était alors de contextualiser des éléments rapportés par le sujet, compte tenu de l'anosognosie associée aux maladies neuro-évolutives. Secondairement, un entretien était mené avec le gériatre référent. Cet entretien avait pour objectif de comprendre sur quels arguments le clinicien avait basé sa classification d'aptitude, et donc d'identifier le bénéfice potentiel des résultats de l'imagerie fonctionnelle.

#### 4.2.3. Analyses

##### Analyses des données cliniques et neuropsychologiques :

Les données ont été recueillies sur grille de recueil papier, et ont été entrées, de façon anonyme, dans le logiciel JAMOVI pour permettre de réaliser des statistiques descriptives. S'agissant d'une étude de preuve de concept, aucune étude de corrélation n'a été menée.

### Analyses des données comportementales :

Les données comportementales de la BART ont été exportés, anonymisées, à partir du logiciel E-Studio vers une matrice Excel permettant d'identifier les temps de réactions de chacune insufflation, les choix effectués, et les temps correspondant aux périodes de feedback.

L'analyse comportementale repose classiquement sur le nombre de pompes moyen par ballon servant de tests à l'analyse comportementale, à savoir les ballons bleus. Dans notre situation, compte-tenu du caractère aléatoire de l'explosion en 1 et 13 insufflations, il est attendu un nombre de pompes moyen maximal par ballon à 6.5 en cas d'explosion de tous les ballons. La prise de risque est donc évaluée en pondérant le nombre de pompes ajusté par le taux de mise en cagnotte, et donc en calculant le nombre moyen de pompes avant mise en cagnotte. Plus ce score est bas, plus il est en faveur d'un comportement conservateur, plus il est élevé, plus il est en faveur d'une prise de risque. L'élaboration d'une stratégie est évaluée par le taux d'explosion. Le temps de prise de décision est calculé en comparant le temps moyen par insufflation entre les ballons bleus et les ballons gris. En effet, les ballons gris n'étant pas associés à une décision, le temps supplémentaire entre le stimulus et l'activation de la commande lors des sessions de ballons bleus est associé au temps de décision entre la poursuivre des insufflations (avec risque d'explosion) et la mise en cagnotte.

### Analyses des données en IRM fonctionnelle :

Concernant l'analyse en IRMf, elle a été menée avec le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM) version 12, sous Matlab. Les images ont d'abord été travaillées en pré-traitement par correction temporelle de l'acquisition (slice time correction) puis correction spatiale (Mouvements de la tête notamment) conduisant à un realignement, et à une normalisation en coordonnées MNI (Montreal Neurological Institute), et enfin un lissage des voxels de 3 mm en une matrice [8,8,8]. Une fois les images pré-traitées, l'analyse proprement dite a tenu compte uniquement des périodes de prise de décision en BART, et non des périodes de feedback après explosion ou cagnottage. Une analyse par bloc a été réalisée, considérant chaque ballon, entre son apparition et l'explosion ou cagnottage comme la suggestion du décisions similaires (« Je prends le risque de gonfler ») indépendamment du nombre d'insufflation. Trois types d'analyses ont été réalisées : les analyses des ballons gris uniquement (contrôle sans décision : tâche motrice en réponse à un stimulus), les ballons bleus uniquement (tâche motrice en réponse à un stimulus avec prise de décision) et les analyses par contrastes des ballons (ballons bleus – ballons gris) ciblant ainsi uniquement la différence, soit uniquement la prise de décision risquée. Ces analyses ont été faite pour chaque individus, puis, dans le groupe des participants contrôle, elles ont été compilées. Les voxels hyperactivées sont considérés comme significatives pour un seuil de contraste d'activation BLOD à  $p < 0.05$ .

### Analyses des entretiens qualitatifs :

Les entretiens ont été enregistrés, intégralement retranscrits, analysés sous le logiciel Nvivo © selon une méthode thématique. Cela signifie donc que chacun des entretiens a été analysé, phrase par phrase, pour en ressortir les thèmes principaux. L'identification de ces thèmes s'est basée sur une nomenclature commune à chacun des entretiens, favorisant ainsi le rapprochement des concepts. S'agissant de 2 situations, elles ont été travaillées sous forme d'études de cas.

### 4.3. Résultats.

La recherche a pu être menée sur cette première phase de preuve de concept auprès de 4 sujets sains, et de 2 patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs correspondants aux critères d'inclusions. Les participants ont passé avec succès l'ensemble des tâches, et le recueil des données a pu être complété sans donnée manquante.

#### 4.3.1. Concernant les participants sains du groupe « contrôles »

L'âge moyen des participants était de 80 ans [75-86]. Il s'agissait de 4 femmes qui vivaient à domicile, en milieu urbain (Montréal, Qc). Les participantes étaient faiblement poly-pathologiques (Charlson moyen : 3,75 [3-5]), autonomes et indépendants pour la vie quotidienne (ADL : 6 / 6 , iDAL : 8/8). Le niveau moyen de scolarité était de 16,5 ans d'étude (à partir de la scolarité obligatoire à 6 ans). La vitesse de marche moyenne était de 0.8 m/s (normale).

Sur le plan neuropsychologique, ils n'avaient pas de troubles neurocognitifs. Le MoCA moyen était à 28.75 / 30 [28-30], l'évaluation de la dépression négative par la GDS 30. L'évaluation des fonctions frontales est conservée avec une BREF moyenne à 16.75 [15-18]. Les résultats aux tests de Stroop et TMT A et B était dans la norme attendue pour l'âge, le sexe, et le niveau d'étude (valeur moyenne du temps différentiel B-A à 65.25 secondes, en faveur d'un faible coût d'inhibition). L'évaluation moyenne de l'aptitude au jugement par la JAT était normale pour l'âge et le niveau d'éducation (Z-score moyen 0.19) à pondérer par une variabilité inter-individuelle, restant néanmoins dans les normes attendues.

Sur le plan comportemental, la tâche de la BART était associée à un nombre de pompe moyen par ballon à 5.35, pour une moyenne maximum possible à 6.5 pompes avant explosion. Ceci est donc associé à une prise de décision de mise en cagnotte avant explosion dans 61 % des cas, ce qui correspond à un nombre de pompe moyen avant mise en cagnotte à 3.21 [2.74 – 3.44]. Le temps de prise de décision pour les insufflations des ballons bleus par rapport aux insufflations des ballons gris est associé à un différentiel moyen de 0.12 seconde par insufflation.

Sur le plan de l'IRMf, les aires d'activation cumulée lors de la tâche de la BART en IRMf sont présentées avec les valeurs d'activation dans le tableau ci-dessous [tableau 6] :

- L'activation lors des ballons contrôles (gris) est majoritairement dominée par une activation des aires visuelles primaires et associatives, et des aires motrices, pré-motrices et du contrôle de la coordination. Cela correspond au profil attendu d'une tâche activation motrice à partir d'un stimulus visuel.
- L'activation retrouvée lors des ballons associés à la prise de décision (ballons bleus) correspond aux aires cibles attendues dans notre tâche, à savoir les aires associées aux fonctions exécutives et à la prise de décision (cortex préfrontal dorsolatéral, cortex orbito-frontal et noyaux gris centraux).
- En conséquence, l'activation retrouvée, lors de la soustraction des aires activées par la tâche contrôle à la tâche décisionnelle renforce la spécificité des zones associées à la prise de décision.

x	y	z	T	Z	Area	Broadman	hemisphere
<b>Grey</b>							
-51	-67	-1	13,47	Inf	Occipital	BA19	L
-36	-25	53	9,7	Inf	Frontal - Moteur	BA4	L
51	5	14	5,24	5,22	Pre-motor cortex	BA6	R
0	-85	-4	4,55	4,54	Occipital - Aires visuelles associatives	BA18	R
15	-25	41	4,5	4,49	Cortex cingulaire postérieur	BA31	R
30	-70	26	3,65	3,64	Gyrus angulaire	BA39	R
24	-73	59	3,64	3,64	Precuneus	BA7	R
57	-19	-25	3,37	3,37	gyrus temporal inférieur	BA20	R
-60	-22	-22	3,3	3,3	gyrus temporal moyen	BA21	L
-33	-61	65	3,03	3,02	Precuneus	BA7	L
-57	8	-28	2,99	2,99	Pole temporal	BA38	L
48	-1	-37	2,97	2,97	Gyrus temporal inférieur	BA20	R
42	2	-19	2,95	2,95	Gyrus temporal supérieur	BA22	R
39	-52	65	2,68	2,67	Frontal - Moteur	BA4	R
-36	20	-34	2,56	2,56	Pole temporal	BA38	L
<b>Blue</b>							
-48	-70	-1	14,44	inf	Cortex visuel associatif	BA19	L
-42	35	29	4,27	4,26	CPFdl	BA9	L
-27	47	-13	3,72	3,71	Orbito-frontal	BA10	L
33	44	26	3,55	3,55	CPFdl	BA9	R
6	-10	2	3,53	3,53	Thalamus	BA50	R
<b>Blue – Grey</b>							
-30	-88	-7	8,26	inf	Cortex visuel associatif	BA18	L
-45	29	32	2,9	2,9	CPFdl	BA9	L
36	59	8	2,89	2,89	Orbito-frontal	BA10	R
-24	65	5	2,69	2,69	Orbito-frontal	BA10	L
27	-1	-13	2,57	2,56	Putamen	Putamen	R
-27	44	-13	2,55	2,55	Orbito-frontal	BA11	L

[Tableau 6 : activations en IRMf des sujets controles, en coordonnées MNI]

Ces participants sont identifiés comme étant, par définition, apte à prendre des décisions en autonomie. Le patron d'activation cérébrale moyen de ces sujets correspond donc à l'image de référence pour les patients, atteints de maladie neurodégénérative type maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée, considérés comme apte à la prise de décision en situation à risque, et est cohérente avec le patron attendu d'activation d'une tâche de prise de décision.

#### 4.3.2. Données issues des 2 participants pilotes

Dans l'objectif de démontrer la pertinence d'un tel protocole d'étude pour étayer l'analyse de la capacité décisionnelle de sujets atteints de troubles neurocognitifs, 2 patients ont participé à l'étude

à partir du recrutement depuis la clinique de la cognition. La sélection aléatoire des participants a néanmoins permis de recruter un patient cliniquement comme « apte à prendre ses décisions » par le médecin gériatre, et l'autre comme « n'ayant pas toutes ses capacités d'autonomie décisionnelle ».

#### 4.3.2.1. Concernant le patient considéré comme ayant conservé son autonomie décisionnelle.

C'était un homme de 75 ans vivant avec son épouse en zone urbaine. Il avait un score de Charlson à 6 et prenait 9 principes actifs par jour. Ses activités de vie quotidienne étaient conservées (ADL 5/6), mais son aptitude à la gestion des tâches instrumentales était réduite (4/8). Il avait une scolarité de 10 années d'études obligatoires.

Sur le plan neuropsychologique, il présentait une atrophie corticale postérieure diagnostiquée 1 an auparavant. Son score de MoCA était coté à 13/30. L'évaluation des fonctions exécutives par la BREF était abaissée à 9/15 ( $N > 12$ ). Le test de Stroop Victoria (if 1.61 ; IF 2.88) était à la limite inférieure de la normale pour l'âge et le niveau d'éducation. Le score aux Trail Making Tests A et B était pathologique avec un score différentiel à 130 secondes, sans erreur, en faveur d'un important coût à la flexibilité mentale. Le test de cognition sociale était abaissé (visages de la Mini-SEA) à 23/35. L'évaluation de l'aptitude au jugement de la JAT était nettement abaissée à 14 (-2 Z-score). Le score de l'évaluation de l'apathie était modéré (17), et le score d'évaluation de l'anosognosie élevé (28).

Sur le plan comportemental, la tâche de la BART était associée à un nombre de pompe moyen par ballon à 5.08, ce qui était donc associé à une prise de décision de mise en cagnotte avant explosion dans 43 % des cas, ce qui correspond à un nombre de pompe moyen avant mise en cagnotte à 2.16, soit abaissé par rapport à la population contrôle. La stratégie est donc plus aléatoire avec, d'une part, un comportement plus conservateur, et, d'autre part, un taux d'échec paradoxalement supérieur. Le temps de prise de décision pour les insufflations des ballons bleus par rapport aux insufflations des ballons gris est associé à un différentiel moyen de 0.86 seconde par insufflation, soit un temps de prise de décision avant chaque insufflation nettement augmenté par rapport à la population contrôle.

Sur le plan de l'IRMf, les aires d'activation cumulée lors de la tâche de la BART en IRMf sont présentées avec les valeurs d'activation dans le tableau ci-dessous [tableau 7] :

- L'activation lors des ballons contrôles (gris) est majoritairement dominée par une activation des aires visuelles primaires et associatives, et des aires pré-motrices et du contrôle de la coordination. On note, toutefois une activation statistiquement significative du cortex orbitofrontal.
- L'activation retrouvée lors des ballons associés à la prise de décision (ballons bleus) correspond à la fois aux aires motrices et associatives et, pour partie, aux aires cibles attendues dans notre tâche, à savoir les aires associées aux fonctions exécutives et à la prise de décision (cortex orbitofrontal et noyaux gris centraux).
- En conséquence, l'activation retrouvée, lors de la soustraction des aires activées par la tâche contrôle à la tâche décisionnelle renforce la spécificité des zones associées à la prise de décision et des aires pré-motrices, en faveur d'une activation des phénomènes de préparation de la commande motrice associée à la décision.

x	Y	z	T	Z	Area	Broadman	hemisphere
<b>Grey</b>							
36	32	-4	3,31	3,28	orbito-frontal	BA47	R
3	-97	11	2,71	2,69	Aires visuelles associatives	BA18	R
72	-16	-19	2,66	2,65	Gyrus temporal médian	BA21	R
<b>Blue</b>							
39	56	-13	3,3	3,28	Orbito-frontal	BA10	R
-36	-19	62	2,78	2,77	Pre-motor cortex	BA6	L
9	-97	23	2,75	2,74	Aires visuelles associatives	BA18	R
-57	-7	5	2,59	2,58	Aires auditives primaires	BA41	L
0	-13	11	2,23	2,23	Thalamus	BA50	R
0	32	50	2,09	2,08	Pre-motor cortex	BA8	R
-42	-52	17	2,07	2,07	Gyrus angulaire	BA39	L
15	-64	59	2,04	2,04	Precuneus	BA7	R
<b>Blue – Grey</b>							
-51	-13	31	3,4	3,38	Aires motrices primitives	BA4	L
6	-103	2	3,19	3,17	Aires visuelles primitives	BA17	R
36	59	-10	2,61	2,6	Orbito-frontal	BA10	R
9	-97	26	2,39	2,38	Aires visuelles associatives	BA18	R
54	-76	8	1,94	1,94	Aires visuelles associatives	BA19	R
-3	-16	11	1,92	1,92	Thalamus	BA50	L
-3	35	50	1,87	1,87	Pre-motor cortex	BA8	L
-24	-100	17	1,79	1,8	Aires visuelles associatives	BA18	L
-54	17	-34	1,79	1,79	Pole temporal	BA38	L
-63	2	32	1,73	1,73	Pre-motor cortex	BA6	L
0	-1	53	1,73	1,73	Pre-motor cortex	BA6	R

[Tableau 7 : activations en IRMf du patient considéré comme apte, en coordonnées MNI]

Sur le plan des entretiens qualitatifs, les éléments prépondérants étaient basés sur l'anosognosie du patient qui contrastait avec l'anxiété de son épouse concernant la vie quotidienne.

« Non, je ne pense pas que rien n'a changé, moi là. Du moins... je pense que je suis encore très autonome (sourire) et j'ai encore assez d'habiletés, j'allais dire le mot anglais 'skill', j'ai assez d'habiletés pour faire ce que je veux faire. » (Patient)

« bien souvent c'est le malade qui ne s'en rend pas compte tu sais, comprenez-vous. » (Patient)

« Que c'est homme un peu différent, oui. Et ça il faut que je m'y adapte. Et moi je dois faire des efforts aussi pour comprendre, c'est difficile quand on n'accepte pas, quand on n'a pas compris. Je voudrais que ce soit comme avant. » (Epouse)

« Le début était de consulter le médecin de famille par rapport à ses sauts d'humeur. [...] avant que l'agressivité arrive dans notre couple – que c'est jamais arrivé – mais une journée là il était vraiment hors de lui et j'ai appelé aussi nos deux filles et le mari d'une de nos deux filles sont venus et je leur ai dit la situation. Ça fait quand même 7 ou 8 fois que ça arrive qu'il perd patience et qu'il donne un coup sur le comptoir mais il ne s'en rappelle pas alors je veux savoir s'il y a quelque chose qui n'est pas normal. »  
(Epouse)

Le patient présentait un discours riche sur la charge affective, en particulier relatif à l'interdiction de conduire, mais peu précis sur les éléments de vie quotidienne.

*Oui, ça m'affecte beaucoup. Parce que la façon dont j'ai fait à ma femme dans, dans, dans quand elle m'a dit que je ne pouvais plus conduire, j'ai dit on vient de m'enlever ma liberté. Vous comprenez ? Parce que moi j'étais libre d'aller où je voulais, quand je voulais et là je ne peux plus le faire. Vous comprenez ? Moi, moi c'est comme ça que je le prends, (court silence) mais je ne peux pas rien y changer.*

[Vous avez accepté cette décision ?] *Non. Non mais elle est là et je ne peux rien y faire. Tu sais, je ne peux pas aller me battre, contre qui ? Ce n'est pas parce qu'elle est là que je l'ai acceptée.*

*Non je suis maître de mes décisions parce que là présentement on m'oblige à ne plus conduire ça m'affecte beaucoup mais je n'ai pas le choix donc quand on n'a pas le choix moi je me dis « ferme ta gueule et prends le ». Je m'excuse de l'expression mais c'est comme ça, vous comprenez, même si je me martèle en tête ce sera toujours la même chose vous comprenez, alors il faut que je vienne à l'accepter sinon je vais être malheureux tout le temps.*

La question du changement de lieu de vie était éludée, autant par le patient que par son épouse :

*La maison chez nous elle est aménagée pour qu'on demeure là, vous comprenez, ce n'est pas... comment est-ce que je pourrais... moi je me dis (hésitation inaudible) ce n'est pas « un casse-gueule » chez moi vous comprenez c'est ça que je veux dire, c'est sécuritaire. (Patient)*

*Les filles m'en ont parlé, elles m'en ont parlé à moi et elles en ont parlé à leur père. Elles veulent nous ménager c'est sûr, il faut pelleter l'hiver là, on pelt, on a un déneigeur mais il faut pelleter quand même. Elles ne veulent pas qu'on se blesse. On est à deux kilomètres, notre fille à deux kilomètres de ce côté-là et notre autre fille à deux kilomètres de ce côté-là, elles sont très près de nous. Mais oui il faut rentrer le bois, il faut corder le bois... mais on n'est pas rendu là. (Epouse)*

A contrario, les éléments de vie quotidienne rapportés par l'épouse montraient toute la complexité de la position de l'aidante, et de l'impact des troubles du patient sur la vie quotidienne.

Néanmoins, les entretiens, tant du patient que de l'aidante démontrent l'absence de mise en danger du patient. A la fois sur la conduite, que le patient a stoppé, mais aussi sur l'organisation du quotidien. Ainsi, son épouse rapporte :

*Bien s'il tient à quelque chose il va le faire. Je reviens toujours au bricolage mais on a une maison, on a de la neige sur le toit, il veut aller enlever la neige sur le toit mais moi je ne veux pas qu'il fasse ça maintenant mais s'il a décidé de le faire, il va le faire. Ça*

*c'est son département le bricolage. Pourtant, je pense que oui [il se rend compte] et il ne le dira jamais. Il ne le dit pas. Mais l'échelle j'ai fermé la porte je me dis 'non il ne tombera pas, il a quand même beaucoup d'équilibre.' Mais il est monté, il a regardé et il est reparti, il ne l'a pas fait. Mais je n'étais pas là. (Epoque)*

Le médecin avait bien notion des éléments :

*Il ne comprenait pas trop pourquoi il était là et tous les impacts fonctionnels mentionnés par la famille, lui, il ne les voyait pas du tout.*

*L'autocritique était faible et je me souviens quand j'ai rapporté tous les résultats de neuropsychologie et puis du TEP de la tomographie de la TEP, comment dire... un peu une certaine indifférence mais il y a eu un certain choc à un moment donné mais tout le long je le sentais comme 'bouf... est-ce que c'est de moi dont on parle'... presque de la belle indifférence et en fait, là je me souviens très bien, quand j'ai dit 'selon la neuropsychologue' vous n'avez plus les capacités pour conduire la voiture là, il y a eu plus le choc à ce moment là.*

*Je n'avais pas d'inquiétudes à court terme vu l'encadrement qui était déjà un peu apporté par la famille et puis par – oui c'est ça il a deux filles – par les deux filles aussi qui sont à proximité donc ils ont un bon réseau social puis je pense qu'ils étaient conscients qu'il faudrait surveiller davantage papa.*

Néanmoins, le médecin gériatre, bien qu'il estimait le patient apte à une prise de décision si le temps était laissé, et sous réserve d'une décision plutôt matérielle, était assez en attente des éléments apportés par notre étude pour appuyer son évaluation :

*Je n'ai pas évalué de façon formelle sa capacité à se projeter dans l'avenir, son jugement mais j'ai déjà des éléments. C'est quand même un monsieur qui n'est pas très scolarisé non plus, il faisait des travaux manuels mais sans vouloir porter de jugement de valeur, peut-être que pour lui peut-être que quand on est un peu plus abstrait ce serait plus difficile pour lui. Sa compréhension aussi était limitée. En fait ça prendrait plus de temps pour l'évaluer mais je pense que pour lui, avoir... juste avoir une discussion ça pourrait être suffisant.*

*Ces informations supplémentaires ça ne pourraient pas nuire.*

#### 4.3.2.2. Concernant la patiente considérée comme ayant une autonomie décisionnelle altérée :

C'était une femme de 70 ans, veuve, aidée par sa fille, vivant en zone urbaine. Elle avait un score de Charlson à 4 et ne prenait que 3 principes actifs par jour. Ses activités de vie quotidienne étaient conservées (ADL 5/6), mais son aptitude à la gestion des tâches instrumentales était réduite (4/8). Elle avait une scolarité de 9 années d'études obligatoires.

Sur le plan neuropsychologique, elle présentait une maladie d'Alzheimer diagnostiquée 2 ans auparavant. Son score de MoCA était coté à 7/30. L'évaluation des fonctions exécutives par la BREF était effondrée à 4/15. Le test de Stroop Victoria était déficitaire par rapport à l'âge et au niveau d'éducation, et le TMT A et B échoué, avec un temps total au TMT A à 315 secondes, et un échec au TMT B, en rapport avec une altération des fonctions exécutives. Le test de cognition sociale était abaissé à 13/35. L'évaluation de l'aptitude au jugement de la JAT était effondrée à 1. Le score de l'évaluation de l'apathie était modéré (20), et le score d'évaluation de l'anosognosie élevé (26).

Sur le plan comportemental, la tâche de la BART était associée à un nombre de pompe moyen par ballon à 6.08, ce qui était donc associé à une prise de décision de mise en cagnotte avant explosion dans seulement 15 % des cas, ce qui correspond à un nombre de pompe moyen avant mise en cagnotte à 0.91, soit nettement abaissé par rapport à la population contrôle. Le temps de prise de décision pour les insufflations des ballons bleus par rapport aux insufflations des ballons gris est associé à un différentiel moyen de 0.04 seconde par insufflation, soit un temps de prise de décision avant chaque insufflation similaire au groupe de ballons gris. Ces éléments sont en faveur d'une décision aléatoire de la mise en cagnotte.

Sur le plan de l'IRMf, les aires d'activation cumulée lors de la tâche de la BART en IRMf sont présentées avec les valeurs d'activation dans le tableau ci-dessous [tableau 8] :

- L'activation lors des ballons contrôles (gris) est majoritairement dominée par une activation des aires visuelles primaires et associatives, et des aires prémotrices et du contrôle de la coordination. On note, toutefois une activation statistiquement significative du cortex orbitofrontal.
- L'activation retrouvée lors des ballons associés à la prise de décision (ballons bleus) correspond à la fois aux aires motrices et associatives. On retrouve, de façon statistiquement minoritaire (Z Score à 3) l'une des aires cibles attendues dans notre tâche, à savoir les aires associées aux fonctions exécutives (cortex préfrontal dorsolatéral).
- En conséquence, l'activation retrouvée, lors de la soustraction des aires activées par la tâche contrôle à la tâche décisionnelle renforce ces éléments, et ne ressort que des activations statistiquement faibles (Z score à 2.5) majoritairement associées à l'intégration mnésique de la consigne, et faiblement, aux fonctions exécutives.

x	Y	z	T	Z	Area	Broadman	hemisphere
<b>Grey</b>							
-27	59	26	4,12	4,1	Orbito-frontal	BA10	L
-12	-103	-4	3,92	3,9	Aires visuelles Associatives	BA18	L
-51	-76	-7	3,9	3,88	Aires visuelles Associatives	BA19	L
54	-43	-22	3,34	3,33	gyrus temporal inferieur	BA20	R
-36	-1	26	3,2	3,19	Pre-motor cortex	BA6	L
9	-100	2	2,93	2,92	Aires visuelles primitives	BA17	R
-60	-49	-22	2,61	2,61	Gyrus fusiforme	BA37	L
-66	-13	17	2,6	2,59	Aire motrice primitive	BA4	L
<b>Blue</b>							
51	-43	-22	4,73	4,7	Gyrus fusiforme	BA37	R
-36	-19	47	4,13	4,1	Pre-motor cortex	BA6	L
60	-25	41	3,69	3,67	gyrus supramarginal	BA40	R
-60	-22	41	3,68	3,67	gyrus supramarginal	BA40	L
-51	-76	-4	3,41	3,4	Aires visuelles Associatives	BA19	L
6	17	44	3,12	3,11	Pre-motor cortex	BA8	R
-39	41	35	3,01	3	CPFdl	BA9	L
<b>Blue - Grey</b>							
-72	-28	-22	2,71	2,71	Gyrus temporal médian	BA21	L
66	-25	41	2,65	2,65	gyrus supramarginal	BA40	R
39	17	26	2,5	2,5	CPFdl	BA9	R

[Tableau 8 : activations en IRMf du patient 2 – considéré comme avec doute sur son aptitude décisionnelle, en coordonnées MNI]

Sur le plan des entretiens qualitatifs, les éléments prépondérants étaient, une nouvelle fois, l'anosognosie, mais aussi la réduction du vocabulaire.

*Euh, je sais pas depuis combien de temps mais par contre c'est comme j'ai pas tout, tout à l'intérieur [de ma tête], c'est ça. J'ai comme la mémoire qui est un petit peu, un petit peu pas correcte. Des fois je suis, c'est pas toujours que je, je, je, je, je comprends ce qui se passe là. C'est pas toujours que je comprends.*

*Bien disons, quand je suis à la maison, je peux faire, mes... je peux préparer mes, comment dirais-je, je peux préparer mes plats et tout ça donc c'est ça là, c'est ça.*

*J'ai à peu près 70 ans maintenant, ok, donc ce qui veut dire je peux faire mes affaires, donc, c'est, c'est tout, à la maison, tout va bien donc, c'est ça.*

Pour autant, le discours de l'aidante principale mettait clairement en évidence les difficultés de raisonnement et de prise de décision, la mise en œuvre de stratégies d'évitement à la prise de décision,

et l'implication de l'aidante dans l'ensemble des choix relatifs à la vie quotidienne, surtout en cas de décision complexe.

*Il y a la mémoire, oui, mais c'est plus la capacité de raisonnement que je vois qui est à la baisse. Sa capacité de raisonnement, sa capacité de se repérer aussi, mais c'est ça, on essaye des stratégies pour essayer de l'aider au fond. C'est plus ça.*

*C'est comme si il y a un blocage. Supposons qu'on a une décision à prendre, qu'est-ce que je pourrais prendre comme exemple... le plus facile c'est pour les repas, mais... bien justement, pour les finances, elle va à l'église mais, bon, c'est sûr qu'elle a les pensions, elle a certains revenus, mais il y a un revenu quand tu travaillais, mais y a un revenu quand tu travailles pas. Tu ne peux pas continuer à faire le même type d'offrande ou de don que tu faisais à une certaine époque. On a beau lui répéter ça, j'essaie de lui faire comprendre la logique de ça, je sais qu'elle le comprend ou le comprenais à une certaine époque parce qu'elle finissait par l'appliquer, mais là maintenant qu'on lui répète la même affaire, elle va dire, elle comprend mais elle va refaire la même affaire qu'elle avait l'habitude de faire machinalement. Elle est plus machinale que réfléchie.*

*La routine, ça marche super bien. C'est ça qu'on essaie d'implanter. Les lundis, c'est ça ton activité. Les mardis, il n'y en a pas. Les mercredis, t'as une activité. Les jeudis, il y a en a pas. Et puis on a essayé de garder ça pour les deux dernières, bien tout un hier. Que ce soit pour... même son repas, sa journée, elle se lève le matin, elle va faire sa toilette, mettons, puis après elle va commencer à prendre son déjeuner. Mais le déjeuner, si tu veux que ça varie, il faut qu'on dépose ça sur la table. Autrement, elle va machinalement avec du beurre d'arachides, du pain et du café. Qu'est-ce qu'elle est habituée, elle va le faire normalement mais si on veut introduire quelque chose de nouveau, il faut que ça soit provoqué par l'extérieur un petit peu.*

*C'est pas compliqué, elle se lève le matin, le matin qu'elle sait qu'il y a les exercices, elle va mettre tout de suite ses habits de sport, c'est un autre indicateur pour moi que je dise, pour me dire, ok elle aime ou elle aime pas ça.*

*Finalement la routine, on enlève le choix puisque c'est la routine. Donc dès qu'on lui laisse un choix [...] c'est difficile, il faut chercher un petit peu, il faut chercher, des fois on va essayer de ne pas la guider, mais c'est comme, ça prend tellement de temps que finalement. Sauf qu'on sait qu'elle est là. Donc, c'est elle [qui fait un choix] avec des, une forte recommandation ! Oui, je pense que ça finit par être un petit peu nous. Mais pour de vrai, on fait vraiment notre possible pour ne pas trop la guider. Mais des fois c'est difficile. (...) Elle ne décidera pas, elle ne décidera vraiment pas. Non, elle préfère, je pense aussi qu'elle a confiance surtout, comme c'est moi, elle a confiance. Bon, ok, tu prendras la décision et tu me reviendras. C'est vraiment ça*

A contrario, l'aidante exprimait clairement la question relative au choix du lieu de vie. En effet, elle avait récemment décidé d'emménager dans une maison intergénérationnelle, telle qu'exprimée par l'aidante : « c'est comme un bungalow, c'est une maison, sauf que l'étage, bien le rez-de-chaussée et le sous-sol sont aménagés pareils, donc ma mère a son salon, moi j'ai mon salon, elle a une pièce, elle a sa chambre à coucher, j'ai ma chambre à coucher, la salle de bain c'est, on va dans, l'étage dessus, l'étage du bas, c'est aménagé de la même, même façon, donc, et puis c'est relié par l'intérieur mais on pourrait fermer une porte puis elle aurait sa porte de sortie, moi j'aurais la porte principale, ce qui fait

*que, c'est ça. C'est comme une bi-génération mais, architecturalement parlant, c'est deux maisons une à côté de l'autre tandis qu'intérogénération c'est un par-dessus l'autre. »*

Les éléments qui sont à l'origine de ce déménagement sont les suivants :

*Laisser ma mère là, puis moi acheter ma propriété à moi, mais étant donné qu'on voyait que ça serait pas une option que ma mère reste toute seule, dans le condo [i.e. « Studio »] où elle était, elle commençait à faire beaucoup des épisodes de paranoïa aussi, donc j'étais prête à acheter ma maison mais j'étais comme je pense pas que je vais être à proximité d'elle, donc tout ça a fait en sorte que ok on va vendre le condo et on va acheter une intérogénération de sorte que j'ai ma place, parce que c'était ça mon besoin, et que je l'ai à proximité pour l'aider puis l'accompagner pour la suite.*

*Ma sœur et moi on était comme genre on ne voit pas ma mère qui a travaillé 20-25 ans de sa vie dans un centre pour personnes âgées se finir sa vie dans ce centre-là. Et puis il y a le côté culturel "no matter what, you have to take care of your parents". Ce qui fait qu'on a décidé, que j'ai décidé d'acheter l'intérogénération à la place.*

*Le déménagement et l'adaptation se sont passés mieux que j'aurais pensé. Mais c'est à cause qu'on a fait beaucoup de préparation [...] d'aménager son quartier, son appartement, le plus 'Alzheimer-friendly' possible. On a refait tout le plancher, on a refait toutes les lumières pour, pour avoir suffisamment de luminosité pour pas que ça donne l'impression que c'est un sous-sol, la couleur des planchers est un copier-coller de l'ancien appartement, l'ancien condo, la façon dont j'ai aménagé sa chambre à coucher c'est un copier-coller de la façon que c'était dans le condo, je me suis vraiment arrangée pour que ça puisse être le plus similaire possible de ce qu'elle avait. Ce qui fait que quand elle est entrée, elle était comme, il y avait un petit côté familiarité mais en même temps nouveau, en même temps. C'est ce genre de préparation-là qui a je crois que ça a aidé.*

L'entretien réalisé avec le médecin gériatre corroborait ces éléments, en différenciant l'aptitude décisionnelle conservée dans des tâches procédurales relatives aux aptitudes à la vie quotidienne, et les situations complexes.

*Par rapport aux troubles cognitifs, la dame admettait que sa mémoire était moins bonne, elle disait rarement égarer des objets, mais l'autocritique c'était partiel puis juste, bon j'avais évalué, bon ce qui n'est pas la question directe mais, par rapport à son aptitude à modifier son testament, son mandat d'inaptitude, un discours très variable, elle oubliait si elle l'avait fait ou pas, on lui expliquait les termes, elle confondait mandat, testament, les gens nommés pour l'un et pour l'autre puis, puis elle dit que c'était sa fille qui voulait le faire, donc je l'avais jugée inapte à changer ses documents légaux parce que ses connaissances étaient beaucoup trop floues, qu'elle pouvait pas désigner une personne constante puis même faire la distinction entre les différents documents.*

*Elle a beaucoup de discours spontané, discours vague, contenu appauvri. On dirait qu'il y a certains trucs qui sont presque procéduralisés chez elle ce qui fait qu'elle demeure autonome aux actes de vie quotidienne, mais qu'en fait si on la mettait en situation de stress ou de résolution de problèmes plus complexes, elle aurait du mal.*

#### 4.4. Discussion

Notre étude, au stade de preuve de concept, a permis de démontrer la faisabilité du protocole sur une population âgée saine et pathologique, et la possibilité de recueillir des données interprétables, tant sur le plan comportemental qu'en IRM fonctionnelle et en analyse qualitative. Par ailleurs, les données recueillies sur la population saine correspondent aux données attendues dans l'analyse de la littérature, confirmant que le paradigme proposé évalue de façon adéquate les processus décisionnels.

Concernant les 2 situations cliniques analysées relatives à des patients présentant des troubles neurocognitifs majeurs, elles démontrent, outre la faisabilité du protocole, son potentiel usage. En effet, ces situations correspondent à 2 profils d'aptitudes décisionnelles distincts d'après l'évaluation du médecin clinicien. Dans les 2 cas, les tests neuropsychologiques sont mis en défaut. Pour autant, dans la première situation, le médecin référent identifie une aptitude décisionnelle potentiellement conservée si le temps nécessaire est donné, considérant que le patient développera une stratégie visant à minimiser la prise de risque. Ceci est corroboré par l'activation partielle des aires attendues en IRMf et les résultats comportementaux à la BART qui identifient un comportement conservateur avec un temps de décision allongé. Dans la seconde situation, le médecin référent identifie une aptitude décisionnelle seulement partielle, reposant sur les tâches procédurales, et une incapacité décisionnelle en cas de tâche complexe. Ceci est concordant avec un profil d'activation en IRMf retrouvant une activation existante, mais minoritaire des aires associées aux fonctions exécutives (245), tandis que, sur le plan comportemental, la tâche de la BART est échouée, avec une décision aléatoire.

Ainsi, notre étude fait la preuve du concept de l'usage potentiel de la BART en IRM fonctionnelle comme diagnostic d'aide à l'évaluation de la capacité décisionnelle de patients âgés présentant un trouble neurocognitif majeur.

Pour autant, ces éléments doivent être pondérés par leur caractère singulier ne permettant pas de considérer une validation statistique du modèle. D'autre part, les éléments identifiés dans la tâche comportementale et l'analyse en IRM fonctionnelle ne sont pas suffisants, en eux-mêmes, pour une évaluation de l'aptitude décisionnelle. Autant l'activation franche et systémique des aires associées à la prise de décision (cortex préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal et noyaux gris centraux) est démonstrative d'une activité fonctionnelle des circuits de la prise de décision (232), autant l'activation partielle d'une partie des aires impliquées dans la prise de décision ne peut garantir une aptitude au jugement, tandis que l'absence d'activation partielle de ces mêmes aires n'est pas le signe d'une incapacité décisionnelle. Cela corrobore la question de l'outil complémentaire plus que de l'outil substitutif à l'évaluation médicale, et conforte donc la notion selon laquelle l'aptitude décisionnelle n'est pas à voir comme un élément binaire, mais comme un processus évolutif et collaboratif dans lequel la capacité de l'individu à s'autodéterminer est relative. Cette notion de relativité de l'aptitude décisionnelle, dans une démarche complexe comme celle de l'évaluation médicale en cas de troubles neurocognitifs, est centrale. Les éléments apportés par l'analyse comportementale et en IRMf dans notre modèle sont donc à mettre en faveur du soutien à l'autonomie cognitive du patient, par l'identification de capacité résiduelle, mais ne peuvent être utilisés pour étayer une incapacité (246). C'est donc plutôt la dynamique globale de l'adaptation de la personne et de son environnement à la relativité de la capacité de décision du sujet qui est à appréhender. Les éléments neuro-fonctionnels, comportementaux, neuropsychologiques et cliniques s'ajoutent donc à l'analyse du discours et la présence d'un environnement soutenant pour analyser les dynamiques de prise de décision complexes concernant les personnes âgées présentant un trouble neurocognitif majeur.

#### 4.5. Conclusion

L'évaluation de la capacité de prise de décision des personnes âgées atteintes de troubles neurocognitifs est délicate, alors même que les conséquences pour la personne sont majeures. Notre étude de preuve de concept montre qu'il est possible d'étudier l'usage de l'IRM fonctionnelle, avec passation d'une tâche de prise de décision sous risque, auprès d'une population âgée atteinte de troubles neurocognitifs majeurs au stade léger à modéré. L'activation des aires spécifiques de la prise de décision est en effet, retrouvée et différenciée selon le profil des patients et/ou des sujets sains. Les perspectives d'une telle recherche sont celles d'un usage comme un outil d'aide au clinicien. Néanmoins, un tel outil ne peut se substituer à l'évaluation clinique, et vient plutôt illustrer la complexité de l'évaluation de la capacité décisionnelle. Il apporte donc un élément complémentaire qui peut contribuer à objectiver la relativité d'une forme de capacité décisionnelle résiduelle, en appui d'une démarche de prise de décision partagée.

## 5. Discussions et perspectives

La prise de décision est un processus complexe, qui peut être rendu délicat en cas de présence de troubles neurocognitifs (216). Or, ce sont les personnes âgées, vulnérables, atteintes de troubles neurocognitifs qui sont amenées à prendre les décisions les plus complexes, en particulier relatives aux enjeux relatifs au choix de leur lieu de vie. Nos travaux montrent l'intérêt potentiel d'un outil d'aide à déterminer la capacité décisionnelle notamment relative à ces enjeux complexes. Ils apportent la preuve de concept que des outils d'analyse, en IRM fonctionnelle, de la capacité décisionnelle de patients âgés présentant des troubles neurocognitifs peuvent permettre ainsi de valoriser la capacité résiduelle d'un patient à s'auto-déterminer aussi longtemps que cela est possible.

Cette preuve de concept doit, toutefois, être complétée par une étude de plus grande envergure, comme prévu dans le protocole IMAGISION avant de pouvoir conclure à l'intérêt réel, en pratique clinique, de ce type d'outils. Les limites, notamment en termes de coût, de temps, et de disponibilité de l'IRM fonctionnelle doivent amener à pondérer l'usage qui peut être fait de tels outils. Le développement d'outils d'évaluation ambulatoires, écologiques, doivent être favorisés à l'avenir. Les données issues de l'étude IMAGISION pourront donc servir de support pour orienter des travaux multicentriques, axés vers des outils plus écologiques, utilisables en pratique clinique comme l'EEG-HR ou la NIRS. D'autre part, les travaux menés, par exemple, dans l'étude des modifications comportementales de prise de décision associées à la maladie de Parkinson (247) -- du fait de l'impact sur les circuits dopaminergiques de la récompense - démontrent l'importance de conduire des analyses de sous-groupe relatifs à l'impact des différentes étiologies des pathologies neurodégénératives sur la prise de décision. Pour ce faire, des études de plus grandes envergures, multicentriques, doivent être menées. Enfin, au-delà des outils d'imagerie neuro-fonctionnelle, notre étude a mis en évidence l'importance du dialogue et de l'échange dans la prise de décision. En effet, il s'agit d'un processus délibératif. C'est de la parole que part le recueil de la volonté de la personne, et l'analyse de ses compétences. Lorsque les mots perdent leur sens, l'expression de la décision prise est alors rendue très complexe, indépendamment de la capacité à prendre la décision. L'évaluation neuro-linguistique peut donc être une approche écologique (248,249) de l'aptitude décisionnelle complémentaire aux travaux menés dans IMAGISION, notamment par l'étude quantitative des données issus des entretiens semi-dirigés.

Néanmoins, le risque de tels travaux est l'usage inverse, à savoir celui de substituer l'évaluation clinique par une évaluation neuro-fonctionnelle et/ou neurolinguistique (250–252). Les outils qui peuvent être développés par l'application des neurosciences à la pratique clinique doivent garder une place raisonnable, respectant deux conditions strictes : d'une part, une aide à la décision clinique qui ne remplace pas le jugement du clinicien, mais permet d'appuyer son expertise, et d'autre part, un objectif de valorisation des compétences résiduelles et non de confirmation de la non-compétence. Ces conditions sont les garde-fous de l'usage des neurosciences dans la pratique clinique. Ils sont au cœur des réflexions qui alimentent les débats éthiques associés aux neurosciences et, en particulier, le champs de la neuroéthique (253).

Pour autant, au-delà de la question relative à l'évaluation de la capacité du sujet à décider de façon autonome de son lieu de vie, l'enjeu réside dans la capacité de notre société à répondre à ces projets de vie. En effet, comment, aujourd'hui, peut-on accompagner dignement le souhait de vivre, et vieillir dans le lieu de vie de son choix ou de son souhait, d'une personne âgée avec des troubles neurocognitifs, quand bien même on estime que cette décision est prise avec des capacités décisionnelles préservées ? A l'inverse, s'il est considéré que la personne âgée présentant des troubles

cognitifs n'a plus la capacité de prendre une décision complexe pour elle-même, alors, comment peut-on lui demander de s'adapter à un nouvel environnement de vie ? Les troubles neurocognitifs sont, en effet, par définition, du fait de l'impact sur l'ensemble des fonctions cognitives, des troubles de l'adaptation à un nouvel environnement.

Les situations exemplaires présentées en dernière partie de ce travail de thèse montrent à la fois la difficulté d'anticipation des limites du lieu de vie habituel, et l'importance, lorsque les troubles cognitifs progressent, de préserver la stabilité de l'environnement de la personne. Ainsi, si celle-ci doit déménager, ou que son habitat doit être repensé, cela doit se faire en favorisant l'adaptation de l'environnement à la personne, et non l'inverse. L'histoire de l'accompagnement médico-social des personnes âgées présentant des troubles neurocognitifs majeurs montre la difficulté à accompagner leurs vulnérabilités et à respecter leur dignité. Entre les hospices puis les maisons de retraites, l'accompagnement de la vieillesse à, bien souvent, été présenté comme un problème, et au nom de la sécurité, à souvent généré une logique d'exclusion (222). Les modèles d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) doivent donc être intégralement repensés en faveur d'une société inclusive, qui s'adapte à la personne en déficit adaptatif, et non l'inverse.

A ce titre, les nouvelles technologies, notamment au travers des environnements vivants intelligents (Smart Living Environnement / Ambient Assistant Living) doivent donc favoriser le maintien à domicile des personnes âgées fragiles. Pour ce faire, le développement de ces technologies doit désormais être co-construit avec les usagers (personne âgée, aidants, professionnels et informels) dans l'optique de créer des réseaux de soins et de supports favorisant les dynamiques de solidarité permettant de vieillir sur place pour les personnes âgées lorsque c'est leur souhait. C'est le sens du projet Smart CommuniCare que nous co-portons avec les équipes de l'Université de Montréal et un réseau d'universités et entreprises en Europe et au Canada.

Néanmoins, repenser l'accompagnement des personnes âgées et des personnes vulnérables nécessite un important investissement, en recherche, mais aussi dans les politiques médico-sociales, et, plus encore, dans le changement des représentations de la vieillesse, en particulier lorsqu'elle est pathologique. La lutte contre l'âgisme (254) passe ainsi à la fois par la mise en œuvre d'une lutte systématique contre les discriminations, incluant le fait concevoir, contrairement à ce qui est actuellement le cas, les conséquences des maladies neurodégénératives comme relevant du champ du handicap quel que soit l'âge de survenue de ces pathologies et de leurs conséquences. Il s'agit aussi de valoriser des dynamiques de prévention des conséquences du vieillissement. Plus que de favoriser le « bien vieillir », potentiellement stigmatisant pour ceux qui auraient le « tort » de « vieillir mal », cette prévention, qui repose sur des facteurs sanitaires, mais aussi la réflexion autour de la réorganisation des lieux et modes de vie, doit favoriser les dynamiques de solidarités. Si les politiques publiques, dont une Loi sur le grand âge, attendue et promise en France depuis plusieurs années, et réclamée par plusieurs rapports majeurs, s'appuyaient sur ces dynamiques, elles valoriseraient ainsi, comme projet de société, le bien vivre-ensemble en tenant compte des capacités et compétences de chacun, et de leurs limites, mais aussi de la diversité culturelle, sociale, et ethnique de chacun dans un espace de vie partagé.

## 6. Références

1. Robert L. Dictionnaire historique de la langue française (Nouvelle éd. augmentée par Alain Rey) [Le Robert] ; sous la direction d'Alain Rey. 2012
2. De Jaucourt L. RESOLUTION, DÉCISION. In: Encyclopédie de Diderot et D'Alembert. Édition Numérique Collaborative et CRitique de l'Encyclopédie (ENCCRE). 1765. p. 179b.
3. Føessel M. Kant ou les vertus de l'autonomie. Etudes. 2011;Tome 414(3):341-51.
4. Andrew MK, Dupuis-Blanchard S, Maxwell C, Giguere A, Keefe J, Rockwood K, et al. Social and societal implications of frailty, including impact on Canadian healthcare systems. *J Frailty Aging*. 2018;7:217-23.
5. Manfredi G, Midão L, Paúl C, Cena C, Duarte M, Costa E. Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:723-9.
6. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487-92.
7. Pérez-Zepeda MU, Godin J, Armstrong JJ, Andrew MK, Mitnitski A, Kirkland S, et al. Frailty among middle-aged and older Canadians: population norms for the frailty index using the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Age Ageing*. 2021;50:447-56.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-156.
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-95.
10. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MTh, Schols JMGA. Determinants of Frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:356-64.
11. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, Abellan van Kan G, Ousset P-J, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:726-34.
12. Boller F, Forbes MM. History of dementia and dementia in history: An overview. *J Neurol Sci*. 1998;158:125-33.
13. Prost F. La vieillesse dans le Cato Maior de senectute de Cicéron. *Arch Philos*. 2021;Tome 84(2):69-86.
14. Cappadocia of Aretæus. Consisting of Eight Books, on the Causes, Symptoms and Cure of Acute and Chronic Diseases; Translated from the Original Greek by John Moffat, printed at the Logographic Press, by J. Walter, for W. Richardson; 1785. 532 p.
15. D'Aumont A. Article "DÉMENCE (Médecine)". In: Encyclopédie de Diderot et D'Alembert. Édition Numérique Collaborative et CRitique de l'Encyclopédie (ENCCRE). Paris; 1754. p. 808b.

16. Esquirol É. Des maladies mentales : considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. [Volume 2]. 1838
17. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci.* 2011;32:275-9.
18. EUROSTAT. Données statistiques de l'Union Européenne. Bruxelles: Office Statistique de la Communauté Européenne; 2020.
19. Annual Report. Alzheimer Europe; 2019.
20. European Collaboration on Dementia [EuroCoDe]. Prevalence of dementia in Europe. 2019. Alzheimer Europe.
21. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet.* 2020;396:413-46.
22. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:357-67.
23. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12:207-16.
24. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2021;397:1577-90.
25. Joannette M, Bocti C, Dupont PS, Lavallée MM, Nikelski J, Vallet GT, et al. Education as a Moderator of the Relationship Between Episodic Memory and Amyloid Load in Normal Aging. *J Gerontol Ser A.* 2020;75:1820-6.
26. Sherman DS, Durbin KA, Ross DM. Meta-Analysis of Memory-Focused Training and Multidomain Interventions in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2020;76:399-421.
27. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7:29-36.
28. Bois J-P. Exclusion et vieillesse. *Gerontol Soc.* 2002;25 / n° 102(3):13-24.
29. Gutton J-P. La société et les pauvres en Europe, XVIe-XVIIIe siècles. Vol. 18. Presses universitaires de France Paris; 1974.
30. Quézel C. Histoire de la folie, de l'antiquité à nos jours. Tallandier; 2014. 435 p.
31. ROLLIN M-CS. LE MALADE MENTAL A BESANCON AU SIECLE DES LUMIERES [PhD Thesis]; 1992.
32. Gilson M. De l'hospice au domicile collectif. La vieillesse et ses prises en charge de la fin du XVIIIe siècle à nos jours. *Rev Hist Prot Soc.* 2014;N° 7:172-5.
33. Grand A. Du rapport Laroque à la loi relative à l'adaptation de la société au vieillissement : cinquante-cinq ans de politique vieillesse en France. *Vie Soc.* 2016;15:13-25.

34. Laroque P. Rapport Laroque: Commission d'étude des problèmes de la vieillesse du Haut comité consultatif de la population et de la famille. Editions L'Harmattan; 2014.
35. Loi n° 2001-647 du 20 juillet 2001 relative à la prise en charge de la perte d'autonomie des personnes âgées et à l'allocation personnalisée d'autonomie.
36. Attias-Donfut C. Sociologie des générations: l'empreinte du temps. FeniXX; 1988.
37. Zarit S, Orr NK, Zarit JM. The hidden victims of Alzheimer's disease: Families under stress. NYU press; 1985.
38. Loi n° 75-535 du 30 juin 1975 relative aux institutions sociales et médico-sociales.
39. LOI n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement.
40. Article 489 du Code Civil des Français. Code Civil des Français. Sect. TITRE XI. de la majorité, de l'interdiction, et du conseil judiciaire. 1804.
41. Duranton A. Cours de droit français: suivant le Code civil. Vol. 22. Thorel, Guilbert; 1844.
42. Article 64 - Code pénal (ancien). Sect. Partie réglementaire. Févr 24, 1810.
43. Castel R. L'Ordre Psychiatrique, Paris: Minuit; published in 1989 as The Psychiatric Order. Cambridge: Polity Press; 1976.
44. Bourgeois G. De l'interdiction judiciaire: thèse présentée et soutenue le 1 juin 1897. Université de Paris - France. Faculté de droit et des sciences économiques; 1897.
45. Nootens T. Fous, prodiges et faibles d'esprit : l'interdiction et le conseil judiciaire dans le tribunal de première instance d'Angers 1820-1835, 1880-1883. Déviance Société. 2000;24:47-67.
46. Fossier T, Harichaux M. La tutelle à la personne des incapables majeurs : l'exemple du consentement à l'acte médical. Rev Droit Sanit Soc RDSS. 1991;1:14.
47. Kass-Danno S. La réforme des régimes de protection des majeurs : le regard d'un juge des tutelles. Vie Soc. 2010;N° 3:131-49.
48. Eyraud B. D'une réforme à l'autre : Le droit tutélaire à l'épreuve de son application. Vie Soc. 2010;N° 3:71-91.
49. Fatah B. La réforme des tutelles renforce le droit des personnes vulnérables. J Droit Jeunes. 2007;268:32-6.
50. Caron-Déglise A. Vieillesse et altération des facultés personnelles. Retraite Société. 2014;68:23-40.
51. Nascher IL. Geriatrics: The diseases of old age and their treatment, including physiological old age, home and institutional care, and medico-legal relations. Blakiston; 1916.
52. Achenbaum WA. Morley's "A Brief History of Geriatrics". J Gerontol Ser A. 2004;59:1153-1153.
53. Cohen AB. Nascher's Geriatrics at 100. J Am Geriatr Soc. 2014;62:2428-9.

54. Collège Professionnel des Gériatres Français. Le Livre blanc de la Gériatrie Française. 2011.
55. Albou Ph. Les grandes étapes de l'histoire de la psychogériatrie. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2006;6:45-50.
56. The American Geriatrics Society Expert Panel on Person-Centered Care. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. J Am Geriatr Soc. 2016;64:15-8.
57. Fazio S, Pace D, Flinner J, Kallmyer B. The Fundamentals of Person-Centered Care for Individuals With Dementia. The Gerontologist. 2018;58:S10-9.
58. Duggan PS, Geller G, Cooper LA, Beach MC. The moral nature of patient-centeredness: Is it "just the right thing to do"? Patient Educ Couns. 2006;62:271-6.
59. Tsuyuki RT, Krass I. What is patient-centred care? / Que sont les soins axés sur le patient? Can Pharm J Rev Pharm Can. 2013;146:177-80.
60. Kogan AC, Wilber K, Mosqueda L. Person-Centered Care for Older Adults with Chronic Conditions and Functional Impairment: A Systematic Literature Review. J Am Geriatr Soc. janv 2016;64:e1-7.
61. LOI n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie.
62. Hilgeman MM, Allen RS, Snow AL, Durkin DW, DeCoster J, Burgio LD. Preserving Identity and Planning for Advance Care (PIPAC): preliminary outcomes from a patient-centered intervention for individuals with mild dementia. Aging Ment Health. 2014;18:411-24.
63. Ebrahimi Z, Patel H, Wijk H, Ekman I, Olaya-Contreras P. A systematic review on implementation of person-centered care interventions for older people in out-of-hospital settings. Geriatr Nur (Lond). 2021;42:213-24.
64. Défenseur des Droits. Les droits fondamentaux des personnes âgées accueillies en EHPAD. République Française; 2021
65. Brejon A. La protection de la personne âgée par le juge administratif. Droit Sante Soc. 2021;1:32-9.
66. Comité Consultatif National d'Éthique. L'évolution des enjeux éthiques relatifs au consentement dans le soin. 2021. Avis 136.
67. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. Can J Psychiatry. 2007;52:329-32.
68. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
69. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19:203-14.
70. Bayard S, Erkes J, Moroni C. Victoria Stroop Test: normative data in a sample group of older people and the study of their clinical applications in the assessment of inhibition in Alzheimer's disease. Arch Clin Neuropsychol. 2011;26:653-661.

71. Escudier F, Léveillé E, Charbonneau S, Cole J, Hudon C, Bédirian V, et al. Evaluating Decision-Making: Validation and Regression-Based Normative Data of the Judgment Assessment Tool. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31:829-38.
72. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.
73. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1999;19:5473-81.
74. Brand M, Pawlikowski M, Labudda K, Laier C, Markowitsch H. Do amnesic patients with Korsakoff's syndrome use feedback when making decisions under risky conditions? An experimental investigation with the Game of Dice Task with and without feedback. *Brain Cogn*. 2009;69:279-90.
75. Berg EA. A Simple Objective Technique for Measuring Flexibility in Thinking. *J Gen Psychol*. 1948;39:15-22.
76. Lejuez CW, Read JP, Kahler CW, Richards JB, Ramsey SE, Stuart GL, et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl*. 2002;8:75.
77. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:142.
78. Halfmann K, Hedgcock W, Bechara A, Denburg NL. Functional neuroimaging of the Iowa Gambling Task in older adults. *Neuropsychology*. 2014;28:870.
79. Sanz-Martin A, Jorgea, Angel M, Marisela, Hevia-Orozco, Guevara, et al. EEG Correlation during Social Decision-making in Institutionalized Adolescents. *Abnorm Behav Psychol*. 2017;3.
80. Giustiniani J, Gabriel D, Nicolier M, Monnin J, Haffen E. Neural Correlates of Successful and Unsuccessful Strategic Mechanisms Involved in Uncertain Decision-Making. *PLOS ONE*. 2015;10:e0130871.
81. Telpaz A, Yechiam E. Contrasting losses and gains increases the predictability of behavior by frontal EEG asymmetry. *Front Behav Neurosci*. 2014;8.
82. Li X, Lu Z-L, D'Argembeau A, Ng M, Bechara A. The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:410-23.
83. Oberg SAK, Christie GJ, Tata MS. Problem gamblers exhibit reward hypersensitivity in medial frontal cortex during gambling. *Neuropsychologia*. 2011;49:3768-75.
84. Rao H, Korczykowski M, Pluta J, Hoang A, Detre JA. Neural correlates of voluntary and involuntary risk taking in the human brain: an fMRI Study of the Balloon Analog Risk Task (BART). *Neuroimage*. 2008;42:902–910.
85. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2017 - Highlights*. United Nations; 2017. Report No.: (ST/ESA/SER.A/397).

86. Schaink AK, Kuluski K, Lyons RF, Fortin M, Jadad AR, Upshur R, et al. A Scoping Review and Thematic Classification of Patient Complexity: Offering a Unifying Framework. *J Comorbidity*. 2012;2:1-9.
87. Smith SM, O'Dowd T. Chronic diseases: what happens when they come in multiples? *British Journal of General Practice*; 2007.
88. Appelbaum PS. Assessment of patients' competence to consent to treatment. *N Engl J Med*. 2007;357:1834–1840.
89. Berg JW, Appelbaum PS, Lidz CW, Parker LS. *Informed consent: legal theory and clinical practice*. 2nd Ed. Oxford University Press; 2001.
90. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. Oxford University Press, USA; 2001.
91. Gleichgerrcht E, Ibáñez A, Roca M, Torralva T, Manes F. Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:611.
92. Baron J. *Thinking and deciding* 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
93. Allain P. La prise de décision: aspects théoriques, neuro-anatomie et évaluation. *Rev Neuropsychol*. 2013;5:69–81.
94. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:159–162.
95. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*. 1997;275:1293–1295.
96. Mata R, Hertwig R. How to Model Age-Related Motivational Reorientations in Risky Choice. *Hum Dev*. 2011;54:368-75.
97. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Gamble K, Buchman AS, Bennett DA. Poor Decision Making Is a Consequence of Cognitive Decline among Older Persons without Alzheimer's Disease or Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*. 2012;7:e43647.
98. Löckenhoff CE. Aging and Decision-Making: A Conceptual Framework for Future Research - A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64:140-8.
99. Salami A, Rieckmann A, Fischer H, Bäckman L. A multivariate analysis of age-related differences in functional networks supporting conflict resolution. *NeuroImage*. 2014;86:150-63.
100. Price A, McCormack R, Wiseman T, Hotopf M. Concepts of mental capacity for patients requesting assisted suicide: a qualitative analysis of expert evidence presented to the Commission on Assisted Dying. *BMC Med Ethics*. 2014;15:32.
101. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
102. Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

103. Hosseini SMH, Rostami M, Yomogida Y, Takahashi M, Tsukiura T, Kawashima R. Aging and decision making under uncertainty: behavioral and neural evidence for the preservation of decision making in the absence of learning in old age. *NeuroImage*. 2010;52:1514-20.
104. Calso C, Besnard J, Allain P. Le vieillissement normal des fonctions cognitives normales. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14:77-85.
105. Carpenter SM, Yoon C. Aging and consumer decision making. *Ann N Y Acad Sci*. oct 2011;1235:E1-12.
106. Kim M-J, Kwon JS, Shin M-S. Mediating effect of executive function on memory in normal aging adults. *Psychiatry Investig*. 2013;10:108-14.
107. Dumas JA. What is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2015;2:256-61.
108. Nielsen NP, Wiig EH. An additive model for relations between AQT single- and dual-dimension naming speed. *Percept Mot Skills*. 2011;112:499-508.
109. Anstey KJ, Wood J. Chronological age and age-related cognitive deficits are associated with an increase in multiple types of driving errors in late life. *Neuropsychology*. 2011;25:613-21.
110. Gigi A, Babai R, Katzav E, Atkins S, Hendler T. Prefrontal and parietal regions are involved in naming of objects seen from unusual viewpoints. *Behav Neurosci*. 2007;121:836-44.
111. Allain P, Nicoleau S, Pinon K, Etcharry-Bouyx F, Barré J, Berrut G, et al. Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain Cogn*. 2005;57:4-7.
112. Treitz FH, Heyder K, Daum I. Differential course of executive control changes during normal aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007;14:370-93.
113. Amieva H, Phillips L, Della Sala S. Behavioral dysexecutive symptoms in normal aging. *Brain Cogn*. 2003;53:129-32.
114. Martin S, Brouillet D, Guerdoux E, Tarrago R. [Inhibition and resource capacity during normal aging: a confrontation of the dorsal-ventral and frontal models in a modified version of negative priming]. *L'Encephale*. 2006;32:253-62.
115. Fukushima K, Barnes GR, Ito N, Olley PM, Warabi T. Normal aging affects movement execution but not visual motion working memory and decision-making delay during cue-dependent memory-based smooth-pursuit. *Exp Brain Res*. 2014;232:2369-79.
116. Giffard B, Desgranges B, Kerrouche N, Piolino P, Eustache F. The hyperpriming phenomenon in normal aging: a consequence of cognitive slowing? *Neuropsychology*. 2003;17:594-601.
117. Ylikoski R, Ylikoski A, Keskivaara P, Tilvis R, Sulkava R, Erkinjuntti T. Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur J Neurol*. 1999;6:645-52.
118. Zhu L, Walsh D, Hsu M. Neuroeconomic measures of social decision-making across the lifespan. *Front Neurosci*. 2012;6:128.

119. Salvia E, Petit C, Champely S, Chomette R, Di Rienzo F, Collet C. Effects of Age and Task Load on Drivers' Response Accuracy and Reaction Time When Responding to Traffic Lights. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:169.
120. Vallesi A, McIntosh AR, Stuss DT. Overrecruitment in the aging brain as a function of task demands: evidence for a compensatory view. *J Cogn Neurosci.* 2011;23:801-15.
121. Glass BD, Osman M. Positive explorers: modeling dynamic control in normal aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2017;24:62-79.
122. Guimond A, Braun CMJ, Rouleau I, Bélanger F, Godbout L. Remembering the past and foreseeing the future while dealing with the present: a comparison of young adult and elderly cohorts on a multitask simulation of occupational activities. *Exp Aging Res.* 2006;32:363-80.
123. Labudda K, Woermann FG, Mertens M, Pohlmann-Eden B, Markowitsch HJ, Brand M. Neural correlates of decision making with explicit information about probabilities and incentives in elderly healthy subjects. *Exp Brain Res.* 2008;187:641-50.
124. Brand M, Markowitsch HJ. Aging and decision-making: a neurocognitive perspective. *Gerontology.* 2010;56:319-24.
125. Mata R, Schooler LJ, Rieskamp J. The aging decision maker: Cognitive aging and the adaptive selection of decision strategies. *Psychol Aging.* 2007;22:796-810.
126. Jacus J-P, Bayard S, Raffard S, Bonnoron S, Gely-Nargeot M-C. Decision-making in normal and pathological aging. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2012;10:437-44.
127. Lamar M, Resnick SM. Aging and prefrontal functions: dissociating orbitofrontal and dorsolateral abilities. *Neurobiol Aging.* 2004;25:553-8.
128. Isella V, Mapelli C, Morielli N, Pelati O, Franceschi M, Appollonio IM. Age-related quantitative and qualitative changes in decision making ability. *Behav Neurol.* 2008;19:59-63.
129. Denburg NL, Cole CA, Hernandez M, Yamada TH, Tranel D, Bechara A, et al. The orbitofrontal cortex, real-world decision making, and normal aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1121:480-98.
130. Jacus J-P, Bayard S, Raffard S, Gely-Nargeot M-C. Decision-making in normal and pathological aging. *Rev Neuropsychol Neurosci Cogn Clin.* 2013;5:93-105.
131. Wiesiolek CC, Foss MP, Beserra Diniz PR. Normal aging and decision-making: A systematic review of the literature of the last 10 years. *J Bras Psiquiatr.* 2014;63:255-9.
132. Zamarian L, Sinz H, Bonatti E, Gamboz N, Delazer M. Normal aging affects decisions under ambiguity, but not decisions under risk. *Neuropsychology.* 2008;22:645-57.
133. MacPherson SE, Phillips LH, Della Sala S. Age, executive function and social decision making: A dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychol Aging.* 2002;17:598-609.
134. Deakin J, Aitken M, Robbins T, Sahakian BJ. Risk taking during decision-making in normal volunteers changes with age. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:590-8.
135. Depping MK, Freund AM. Normal aging and decision making: The role of motivation. *Hum Dev.* 2011;54:349-67.

136. Bangma DF, Fuermaier ABM, Tucha L, Tucha O, Koerts J. The effects of normal aging on multiple aspects of financial decision-making. *PLoS One*. 2017;12:e0182620.
137. Mather M, Knight M. Goal-directed memory: The role of cognitive control in older adults' emotional memory. *Psychol Aging*. 2005;20:554-70.
138. Mell T, Wartenburger I, Marschner A, Villringer A, Reischies FM, Heekeren HR. Altered function of ventral striatum during reward-based decision making in old age. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:34.
139. Dreher J-C, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF. Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:15106-11.
140. Ebner NC, Freund AM, Baltes PB. Developmental changes in personal goal orientation from young to late adulthood: From striving for gains to maintenance and prevention of losses. *Psychol Aging*. 2006;21:664-78.
141. Renaud M, Bherer L. L'impact de la condition physique sur le vieillissement cognitif. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005;3:199-206.
142. Stefaniak N, Meulemans T, Willems S. Semantic hyperpriming in normal aging: a consequence of instructions? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2010;17:615-32.
143. Schmicker M, Menze I, Koch D, Rumpf U, Müller P, Pelzer L, et al. Decision-Making Deficits in Elderly Can Be Alleviated by Attention Training. *J Clin Med*. 2019;8:1131.
144. Davis R, Ziolkowski MK, Veltkamp A. Everyday Decision Making in Individuals with Early-Stage Alzheimer's Disease: An Integrative Review of the Literature. *Res Gerontol Nurs*. 2017;10:240-7.
145. Alameda-Bailen JR, Salguero-Alcaniz MP, Merchan-Clavellino A, Paino-Quesada S. Cognitive Mechanisms in Decision-Making in Patients With Mild Alzheimer Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14:1248-55.
146. de Siqueira ASS, Yokomizo JE, Jacob-Filho W, Yassuda MS, Aprahamian I. Review of Decision-Making in Game Tasks in Elderly Participants with Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;43:81-8.
147. Gold BT, Jiang Y, Jicha GA, Smith CD. Functional response in ventral temporal cortex differentiates mild cognitive impairment from normal aging. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:1249-59.
148. Jacus J-P, Gély-Nargeot M-C, Bayard S. Ecological relevance of the Iowa gambling task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:327-36.
149. Duée M, Rebillard C. La dépendance des personnes âgées: une projection en 2040. *Données Soc- Société Fr*. 2006;7:15.
150. Kendig H, Gong CH, Cannon L, Browning C. Preferences and Predictors of Aging in Place: Longitudinal Evidence from Melbourne, Australia. *J Hous Elder*. 2017;31:259-71.
151. Liebherr M, Schiebener J, Averbek H, Brand M. Decision Making under Ambiguity and Objective Risk in Higher Age – A Review on Cognitive and Emotional Contributions. *Front Psychol*. 2017;8.

152. Eberhardt W, Bruine de Bruin W, Strough J. Age differences in financial decision making: The benefits of more experience and less negative emotions. *J Behav Decis Mak.* 2019;32:79–93.
153. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making. *J Neurosci.* 1999;19:5473-81.
154. Hess TM, Strough J, Löckenhoff C. *Aging and decision making: Empirical and applied perspectives.* Academic Press; 2015.
155. Aarts H, Verplanken B, Knippenberg A van. Predicting Behavior From Actions in the Past: Repeated Decision Making or a Matter of Habit? *J Appl Soc Psychol.* 1998;28:1355-74.
156. Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A. The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *NeuroImage.* 2010;50:709-16.
157. Cohen M, Etner J, Jeleva M. Dynamic Decision Making when Risk Perception Depends on Past Experience. *Theory Decis.* 2008;64:173-92.
158. Merz JF. On a decision-making paradigm of medical informed consent. *J Leg Med.* 1993;14:231–264.
159. Faden RR, Beauchamp TL. *A history and theory of informed consent.* Oxford University Press; 1986.
160. Fellows LK. The Cognitive Neuroscience of Human Decision Making: A Review and Conceptual Framework. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2004;3:159-72.
161. Kalis A, Mojzisch A, Schweizer TS, Kaiser S. Weakness of will, akrasia, and the neuropsychiatry of decision making: An interdisciplinary perspective. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2008;8:402-17.
162. Madan CR, Ludvig EA, Spetch ML. The role of memory in distinguishing risky decisions from experience and description. *Q J Exp Psychol.* 2017;70:2048-59.
163. Brand M, Fujiwara E, Borsutzky S, Kalbe E, Kessler J, Markowitsch H. Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology.* 2005;19 3:267-77.
164. Brand M, Franke-Sievert C, Jacoby G, Markowitsch H, Tuschen-Caffier B. Neuropsychological correlates of decision making in patients with bulimia nervosa. *Neuropsychology.* 2007;21 6:742-50.
165. Krmpotich T, Mikulich-Gilbertson S, Sakai J, Thompson L, Banich MT, Tanabe J. Impaired decision-making, higher impulsivity, and drug severity in substance dependence and pathological gambling. *J Addict Med.* 2015;9:273-80.
166. Seaman KL, Stillman C, Howard DV, Howard JHJ. Risky decision-making is associated with residential choice in healthy older adults. *Front Psychol.* 2015
167. Henninger DE, Madden DJ, Huettel SA. Processing speed and memory mediate age-related differences in decision making. *Psychol Aging.* 2010;25:262-70.

168. Koscielniak M, Rydzewska K, Sedek G. Effects of Age and Initial Risk Perception on Balloon Analog Risk Task: The Mediating Role of Processing Speed and Need for Cognitive Closure. *Front Psychol.* 2016;7.
169. Mata R, Josef AK, Samanez-Larkin GR, Hertwig R. Age differences in risky choice: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1235.
170. Tannou T, Koeberlé S, Aubry R, Haffen E. How does decisional capacity evolve with normal cognitive aging: systematic review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2020;11:117-29.
171. Buchsbaum BR, Greer S, Chang W-L, Berman KF. Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin Card-Sorting task and component processes. *Hum Brain Mapp.* 2005;25:35-45.
172. Krain AL, Wilson AM, Arbuckle R, Castellanos FX, Milham MP. Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: A meta-analysis of decision-making. *NeuroImage.* 2006;32:477-84.
173. Mohr PNC, Biele G, Heekeren HR. Neural processing of risk. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2010;30:6613-9.
174. Lee TMC, Leung AWS, Fox PT, Gao J-H, Chan CCH. Age-related differences in neural activities during risk taking as revealed by functional MRI. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2008;3:7-15.
175. Rogalsky C, Vidal C, Li X, Damasio H. Risky decision-making in older adults without cognitive deficits: an fMRI study of VMPFC using the Iowa Gambling Task. *Soc Neurosci.* 2012;7:178-90.
176. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:103-12.
177. Eickhoff SB, Nichols TE, Laird AR, Hoffstaedter F, Amunts K, Fox PT, et al. Behavior, sensitivity, and power of activation likelihood estimation characterized by massive empirical simulation. *NeuroImage.* 2016;137:70-85.
178. Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Kurth F, Fox PT. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage.* 2012;59:2349-61.
179. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA. Meta-Analysis of the Functional Neuroanatomy of Single-Word Reading: Method and Validation. *NeuroImage.* 2002;16:765-80.
180. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *J Educ Behav Stat.* 2010;35:215-47.
181. Yu J, Mamerow L, Lei X, Fang L, Mata R. Altered Value Coding in the Ventromedial Prefrontal Cortex in Healthy Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2016;8.
182. Paz-Alonso P, Navalpotro-Gómez I, Boddy P, Dacosta-Aguayo R, Delgado-Alvarado M, Quiroga-Varela A, et al. Functional Inhibitory Control Dynamics in Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2019;35.
183. Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB. Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *NeuroImage.* 2003;19:1439-48.

184. Reckless GE, Ousdal OT, Server A, Walter H, Andreassen OA, Jensen J. The left inferior frontal gyrus is involved in adjusting response bias during a perceptual decision-making task. *Brain Behav.* 2014;4:398-407.
185. Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. Decisions under ambiguity and decisions under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007;29:86-99.
186. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Curr Dir Psychol Sci.* 2008;17:177-82.
187. Festini SB, Zahodne L, Reuter-Lorenz PA. Theoretical Perspectives on Age Differences in Brain Activation: HAROLD, PASA, CRUNCH—How Do They STAC Up? In: *Oxford Research Encyclopedia of Psychology.* 2018.
188. Cabeza R, Dennis NA. Frontal lobes and aging. *Princ Front Lobes Funct.* 2012;628–652.
189. Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF, Dreber A, Huber J, Johannesson M, et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature.* 2020;582:84-8.
190. Müller VI, Cieslik EC, Laird AR, Fox PT, Radua J, Mataix-Cols D, et al. Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:151-61.
191. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis.* John Wiley & Sons; 2021.
192. Bayard S, Jacus J-P, Raffard S, Gely-Nargeot M-C. Apathy and emotion-based decision-making in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Behav Neurol.* 2014;2014:231469.
193. Moyer J, Marson DC. Assessment of Decision-Making Capacity in Older Adults: An Emerging Area of Practice and Research. *J Gerontol Ser B.* 2007;62:P3-11.
194. Royall DR. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2001;57:565-565.
195. Sylvestre G, Chopard G, Tio G, Magnin E, Rumbach L, Vandell P, et al. Diagnostic norms of RAPID neuropsychological battery tests for subjects aged 60 to 89 years with Alzheimer’s disease. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167:495-504.
196. Thorez D, Noël JL, De Montgolfier S, Le Dastumer B. Le libre choix du patient dément en institution. *Gérontologie Société.* 2009;131:131-46.
197. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, et al. Anosognosia in Alzheimer’s disease: A study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7:338-44.
198. Bertoux M, Volle E, Souza LC de, Funkiewiez A, Dubois B, Habert MO. Neural correlates of the mini-SEA (Social cognition and Emotional Assessment) in behavioral variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav.* 2014;8:1-6.
199. Bertoux M, Volle E, Funkiewiez A, de Souza LC, Leclercq D, Dubois B. Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a marker of medial and orbital frontal functions: a voxel-based

- morphometry study in behavioral variant of frontotemporal degeneration. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012;18:972–985.
200. Brocker P, Clairet S, Benoit M, Robert P-H. Inventaire Apathie: Evaluation de l'apathie chez des sujets présentant une maladie d'Alzheimer ou un trouble cognitif léger. *Rev Gériatrie.* 2003;28:473–480.
  201. Silveira MJ, Kim SYH, Langa KM. Advance Directives and Outcomes of Surrogate Decision Making before Death. *N Engl J Med.* 2010;362:1211-8.
  202. Zielinski A. Le libre choix. De l'autonomie rêvée à l'attention aux capacités. *Gérontologie Société.* 2009;131:11-24.
  203. Giertz L, Emilsson UM, Vingare E-L. Family caregivers and decision-making for older people with dementia. *J Soc Welf Fam Law.* 2019;41:321-38.
  204. Bharucha AJ, Pandav R, Shen C, Dodge HH, Ganguli M. Predictors of Nursing Facility Admission: A 12-Year Epidemiological Study in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:434-9.
  205. Bouvier G, Lincot L, Rebiscoul C. Vivre à domicile ou en institution : effets d'âge, de santé, mais aussi d'entourage familial. 2011;10.
  206. Mantovani J, Rolland C, Andrieu S. Étude sociologique sur les conditions d'entrée en institution des personnes âgées et les limites du maintien à domicile. :113.
  207. Kendig H, Gong CH, Cannon L, Browning C. Preferences and Predictors of Aging in Place: Longitudinal Evidence from Melbourne, Australia. *J Hous Elder.* 2017;31:259-71.
  208. Conde-Sala JL, Turró-Garriga O, Piñán-Hernández S, Portellano-Ortiz C, Viñas-Diez V, Gascón-Bayarri J, et al. Effects of anosognosia and neuropsychiatric symptoms on the quality of life of patients with Alzheimer's disease: a 24-month follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31:109-19.
  209. Gitlin LN, Hodgson N, Piersol CV, Hess E, Hauck WW. Correlates of Quality of Life for Individuals with Dementia Living at Home: The Role of Home Environment, Caregiver, and Patient-related Characteristics. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:587-97.
  210. Parrao T, Brockman S, Bucks RS, Bruce DG, Davis WA, Hatch KK, et al. The Structured Interview for Insight and Judgment in Dementia: Development and validation of a new instrument to assess awareness in patients with dementia. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2016;7:24-32.
  211. Garrido MM, Penrod JD, Prigerson HG. Unmet Need for Mental Health Care Among Veterans Receiving Palliative Care: Assessment is Not Enough. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:540-4.
  212. Chamahian A, Caradec V. Vivre « avec » la maladie d'Alzheimer : des expériences en rupture avec les représentations usuelles de la maladie. *Retraite Soc.* 2014;69:17-37.
  213. Meidani A, Cavalli S. Vivre le vieillir : autour du concept de déprise. *Gerontol Soc.* 2018;40/155:9-23.
  214. Gagnon É. La déprise comme interrogations : autonomie, identité, humanité. *Gerontol Soc.* 2018;40/155:33-44.

215. Caradec V. Intérêt et limites du concept de déprise. Retour sur un parcours de recherche. *Gerontol Soc.* 2018;40/155:139-47.
216. Darby RR, Dickerson BC. Dementia, decision making, and capacity. *Harv Rev Psychiatry.* 2017;25:270–278.
217. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
218. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9:179-86.
219. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;
220. Giroux D, Tétreault S, Langlois L. Évaluation de l'aptitude d'une personne âgée atteinte de déficits cognitifs à gérer sa personne et ses biens : Identification des outils disponibles\*. *Can J Aging Rev Can Vieil.* 2013;32:375-91.
221. Moye J, Marson DC, Edelstein B. Assessment of Capacity in an Aging Society. *Am Psychol.* 2013;68:158-71.
222. Aubry R. Avis n°128. Enjeux éthiques du vieillissement. Quel sens à la concentration des personnes âgées entre elles, dans des établissements dits d'hébergement ? Quels leviers pour une société inclusive pour les personnes âgées ? Comité Consultatif National d'Éthique; 2018.
223. Gzil F. La maladie d'Alzheimer: problèmes philosophiques. Presses universitaires de France; 2009.
224. Fondation Méderic Alzheimer. Enquête nationale sur les dispositifs de prise en charge et d'accompagnement de la maladie d'Alzheimer. 2018.
225. Ekdahl AW, Alwin J, Eckerblad J, Husberg M, Jaarsma T, Mazya AL, et al. Long-Term Evaluation of the Ambulatory Geriatric Assessment: A Frailty Intervention Trial (AGe-FIT): Clinical Outcomes and Total Costs After 36 Months. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:263-8.
226. Pilotto A, Cella A, Pilotto A, Daragjati J, Veronese N, Musacchio C, et al. Three Decades of Comprehensive Geriatric Assessment: Evidence Coming From Different Healthcare Settings and Specific Clinical Conditions. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:192.e1-192.e11.
227. Falk E, Hoffman N. The Role of Capacity Assessments in Elder Abuse Investigations and Guardianships. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:851-68.
228. Larouche E, Tremblay M-P, Potvin O, Laforest S, Bergeron D, Laforce R, et al. Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment in Middle-Aged and Elderly Quebec-French People. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016;31:819-26.
229. Bertoux M, Delavest M, Souza LC de, Funkiewiez A, Lépine J-P, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;jnnp-2011-301849.
230. de Craen AJM, Heeren TJ, Gussekloo J. Accuracy of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) in a community sample of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:63-6.

231. Gaubert F, Chainay H. Decision-Making Competence in Patients with Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Neuropsychol Rev.* 2021;In Press.
232. Tannou T, Magnin E, Comte A, Aubry R, Joubert S. Neural Activation in Risky Decision-Making Tasks in Healthy Older Adults: A Meta-Analysis of fMRI Data. *Brain Sci.* 2021;11:1043.
233. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015;351:h5527
234. Jeste DV, Palmer BW, Appelbaum PS, Golshan S, Glorioso D, Dunn LB, et al. A New Brief Instrument for Assessing Decisional Capacity for Clinical Research. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:966-74.
235. Duron E, Boulay M, Vidal J-S, Bchiri JE, Fraisse M-L, Rigaud AS, et al. Capacity to consent to biomedical research's evaluation among older cognitively impaired patients. A study to validate the University of California Brief Assessment of Capacity to Consent questionnaire in French among older cognitively impaired patients. *J Nutr Health Aging.* 2013;17:385-9.
236. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621.
237. Walker D, Myrick F. Grounded theory: An exploration of process and procedure. *Qual Health Res.* 2006;16:547–559.
238. Glaser B, Strauss A. Grounded theory: The discovery of grounded theory. *Sociol J Br Sociol Assoc.* 1967;12:27–49.
239. Kim SYH, Karlawish JHT, Caine ED. Current State of Research on Decision-Making Competence of Cognitively Impaired Elderly Persons. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002;10:151-65.
240. Daly RL, Bunn F, Goodman C. Shared decision-making for people living with dementia in extended care settings: a systematic review. *BMJ Open.* 2018;8:e018977.
241. Tannou T, Godard-Marceau A, Joubert S, Daneault S, Kergoat M-J, Magnin E, et al. Added value of functional neuroimaging to assess decisionmaking capacity of older adults with neurocognitive disorders: a study protocol. *BMJ Open.* 2021;In Press.
242. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
243. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37-49.
244. Boulifard DA, Ayers E, Verghese J. Home-Based Gait Speed Assessment: Normative Data and Racial/Ethnic Correlates Among Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2019
245. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2008;1124:1-38.
246. Laureiro-Martínez D, Brusoni S, Canessa N, Zollo M. Understanding the exploration–exploitation dilemma: An fMRI study of attention control and decision-making performance. *Strateg Manag J.* 2015;36(3):319-38.

247. Ponsi G, Scattolin M, Villa R, Aglioti SM. Human moral decision-making through the lens of Parkinson's disease. *Npj Park Dis.* 2021;7:1-7.
248. Kourtis LC, Regele OB, Wright JM, Jones GB. Digital biomarkers for Alzheimer's disease: the mobile/ wearable devices opportunity. *NPJ Digit Med.* 2019;2.
249. Mueller KD, Hermann B, Mecollari J, Turkstra LS. Connected speech and language in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review of picture description tasks. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(9):917-39.
250. Larrieu P. Regards éthiques sur les applications juridiques des neurosciences. *Rev Interdiscip Etudes Jurid.* 2012; 68:145-74.
251. Gkotsi G-M, Moulin V, Gasser J. Les neurosciences au Tribunal : de la responsabilité à la dangerosité, enjeux éthiques soulevés par la nouvelle loi française. *L'Encéphale.* 2015;41:385-93.
252. Baertschi B. Évolutions en neurosciences, les enjeux éthiques. 2021;
253. Peterson A. Should Neuroscience Inform Judgements of Decision-Making Capacity? *Neuroethics.* 2019;12:133-51.
254. Adam S, Joubert S, Missotten P. L'âgisme et le jeunisme : conséquences trop méconnues par les cliniciens et chercheurs ! *Rev Neuropsychol.* 2013;5:4-8.

## **7. Annexes**

Sont présentés, ci-après, l'ensemble des taches neuropsychologiques qui sont réalisés durant la passation d'IMAGISION.