



HAL
open science

Influence du grand âge sur l'évolution de la dépendance dans la maladie d'Alzheimer

Laurys Letchimy

► **To cite this version:**

Laurys Letchimy. Influence du grand âge sur l'évolution de la dépendance dans la maladie d'Alzheimer. Gériatrie et gérontologie. 2020. dumas-03515497

HAL Id: dumas-03515497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03515497v1>

Submitted on 6 Jan 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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2020

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

N° 2020ANTI0612

**Influence du Grand Age sur l'évolution de la dépendance
dans la Maladie d'Alzheimer**

**« Influence of Old Age on the Evolution of Autonomy in
Alzheimer's Disease »**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles et de la Guyane et examinée par les Enseignants de cette même faculté et de la dite Faculté de Médecine Lyon Est

Le 14 Octobre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

LETCHIMY Laurys

Examineurs de la thèse : M. KROLAK-SAMON Pierre

M BONNEFOY Marc

M TABUE TEGUO Maturin

Professeur Président

Professeur

Professeur

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28

André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> <i>(Suite)</i>	
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique

	<p>CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES</p> <p>Tel : 05 90 89 13 20</p>
Michel DEBANDT	<p>Rhumatologie</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 23 52</p>
Karim FARID	<p>Médecine Nucléaire</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 21 67</p>
Mehdi MEJDOUBI	<p>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 21 84</p>
Rémi NEVIERE	<p>Physiologie</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 20 00</p>
Christian SAINTE-ROSE	<p>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 20 00</p>
Sébastien BREUREC	<p>Bactériologie & Vénérologie</p> <p>CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES</p> <p>Tel : 05 90 89 12 80</p>
Félix DJOSSOU	<p>Maladies infectieuses et tropicales</p> <p>CH de CAYENNE</p> <p>Tel : 05 94 39 50 50</p>
Nicolas VENISSAC	<p>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 20 00</p>
Moustapha DRAMÉ	<p>Épidémiologie, Économie de la Santé</p> <p>CHU de FORT- DE - FRANCE</p> <p>Tel : 05 96 55 20 00</p>
Christophe DELIGNY	<p>Médecine Interne</p>

	<p>CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55</p>
<p><u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> <i>(Suite)</i></p>	
Narcisse ELENGA	<p style="text-align: right;">Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37</p>
Nadège CORDEL	<p style="text-align: right;">Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p>
Harold MERLE	<p style="text-align: right;">Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00</p>
Pierre-Marie ROGER	<p style="text-align: right;">Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p>
Maturin TABUE TEGUO	<p style="text-align: right;">Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p>
CORDEL-WATTIER Nadège	<p style="text-align: right;">Dermato-vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p>

<p><u>Professeur de Médecine Générale</u></p>	
Jeannie HELENE-PELAGE	<p style="text-align: right;">Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40</p>

<u>Professeur Associé de Médecine Générale</u>	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

<u>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<u>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> <i>(Suite)</i>	
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

<u>Maître de Conférence des Université de Médecine Générale</u>	
Philippe CARRERE	Médecine générale

<u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u>	
Franck MASSE	Médecine générale
KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé	Médecine générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur KROLAK-SALMON Pierre,

Je suis reconnaissante de l'opportunité que vous m'avez donnée de travailler au sein de la subdivision lyonnaise et d'y avoir été formée avec beaucoup de rigueur et de d'humanité. Merci pour votre écoute et votre accompagnement pour la réalisation de mon projet professionnel. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant de travailler avec moi sur ce sujet et cette thèse.

A Monsieur Le Professeur TABUE-TEGUO Maturin,

Vous avez su être un coordonateur à l'écoute et soucieux de nos besoins et problématiques. Merci d'avoir cru en mon projet, de l'avoir soutenu de m'avoir encouragé en ce sens.

A Monsieur Le Professeur BONNEFOY,

Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury d'évaluation. Merci d'avoir bien voulu y apporter votre regard.

Au Dr COSTE Marie-Hélène,

Merci de m'avoir encadrée d'avoir pu m'aider dans cette aventure qu'a été cette thèse d'exercice. Merci pour le savoir que vous avez pu me transmettre lors de mon passage à l'Hôpital des Charpennes. Merci à l'équipe de l'Hôpital de Jour pour la bonne humeur qu'elle a su partager.

A Madame DAUPHINOT Virginie,

Un grand merci pour votre disponibilité, la qualité du travail que vous avez fourni pour cette thèse. Merci d'avoir cru en mes capacités, d'avoir consacré du temps et d'avoir investi ce travail. J'ai beaucoup appris de nos échanges et vous en suis sincèrement reconnaissante.

A Madame ACHI Sarah,

Merci pour ta disponibilité ton aide et ton travail qui a été important pour la concrétisation de cette thèse. Tu as su être présente afin de m'aider à démêler les rouages des différentes analyses statistiques.

A Madame Claire MOUTET,

Merci pour votre aide et le travail minutieux de sélection de données à partir de cette très belle cohorte MEMORA.

A Elisa,

Merci pour cette belle collaboration, pour l'entraide, les hauts et les bas que nous avons passé afin d'aboutir à ce travail. Cela a été une joie de travailler avec toi sur ce sujet. Ton amour du sujet âgé et de ton métier feront la beauté du Docteur que tu es en passe de devenir.

Aux Dr BARTHOLET Seendy, au Dr ANDRIANASOLO Hanitra et au Dr ALLARD SAINT ALBIN Laury

Merci d'avoir été par votre patience, votre douceur, votre compétence, mais également votre amour de la gériatrie, des exemples, des mentors et des chefs chères à mon cœur. Votre présence a été si importante dans mon parcours et a posé les bases de la gériatre que je suis en passe de devenir. Le lien qui s'est créé au sein de notre belle équipe fera notre force pour les nombreux défis à relever à l'avenir. Merci à l'équipe du 5C pour son professionnalisme et son amour du sujet âgé.

Aux Dr CHUZEVILLE Michel, Dr GOURMELON Robin et au Dr Mathilde NOAILLON

Merci pour la formation que vous m'avez offert mais aussi pour l'humanité dont vous avez su faire preuve dans les moments difficiles, tout comme dans le quotidien. Merci à toute l'équipe de cardio gériatrie de l'Hôpital Edouard HERRIOT pour l'accueil et la bienveillance dont elle a su faire preuve.

Au Dr GARNIER-CRUSSARD Antoine,

Cela a été un véritable enrichissement de pouvoir échanger sur cette thèse. Je reste sincèrement reconnaissante pour ta disponibilité, la pertinence de ton regard et ta volonté de nous apporter ton aide dans ce projet.

Au Dr Zaza MAKAROFF,

Un grand merci de nous avoir permis de travailler ensemble Elisa et moi sur ces sujets passionnants. Merci d'avoir permis cette rencontre et la concrétisation de nos projets respectifs.

Merci aux différentes équipes avec qui j'ai pu travailler au sein du CHU de Martinique (gériatrie au 5C, Médecine Interne au 3C ainsi que le service de neurologie), mais également au Pavillon T, ainsi que les équipes du SSR, de l'Hôpital de Jour et du SSR des Charpennes.

Merci pour les échanges qui ont été formateurs que ce soit à travers les chefs qui ont pu m'accompagner de la plus belle des manières, mais également des équipes paramédicales qui ont été une véritable source d'enrichissement.

Merci à mon père LETCHIMY Jean-Claude,

Tu as su être présent dans ce calme mais aussi dans cette force qui te caractérisent si bien. Tu as toujours cru en moi et tu as toujours pourvu à ce dont j'avais besoin. Merci d'avoir été attentif et soucieux de mon bien-être à chaque étape de mon parcours. Merci d'avoir été la définition parfaite d'un père.

Merci à ma mère LETCHIMY Marie-Evelyne,

Que dire de cette femme merveilleuse que tu es. Tu as été mon pilier dans les moments difficiles. Ton amour pour moi est le plus beau cadeau qui m'ait été donné. Merci pour ces kilomètres traversés, merci pour ces heures d'échanges, d'encouragements, merci pour tes prières et la foi que tu m'as donnée. Reste telle que tu es, je ne te changerais pour rien au monde.

Merci à mon frère LETCHIMY Anthony,

Merci Antho pour ta présence et ton amour. Entre nous la pudeur est souvent de mise mais je sais que tu seras toujours là pour moi et je serai toujours là pour toi. Je crois en toi et je t'aime. Merci pour l'homme fort et déterminé que tu es.

Merci à ma marraine Marie-Line, son époux Roger et à mon cousin Stéphane,

Vous savez déjà que notre groupe de 7 restera toujours au fond de mon cœur, vous avez été un soutien indéfectible, vous avez cru en moi. Je vous garde tendrement dans mes pensées, à chacun de mes pas. Le regard et le sourire de Roger ne me lâche pas. De là où il est, je sais qu'il est plein de fierté et de joie.

Merci à ma grand-mère Marie Georges, ma tante Denise, mon cousin Kenny, sa femme Thérèse et à toute ma famille maternelle et paternelle, sans oublier Maranatha.

La force que l'on puise dans sa famille peut nous permettre de déplacer des montagnes. Vous avez été un refuge, un booster mais aussi la fraîcheur dont j'avais besoin au long de ces nombreuses années. Merci infiniment. Mamie, tu es le centre qui fait graviter chacun d'entre nous. Merci de m'avoir fait grandir, merci pour les valeurs que tu m'as inculquées merci de nous avoir tous considérés telles que nous sommes avec nos différences sans distinction remplie de cet amour qui te définit si bien.

A mes amies Priscilla, Krystel et Stacy, Coraline, Lauryane, Myldred,

Merci pour nos fous rires pour toutes les paroles d'encouragement, pour la beauté et la pureté de nos amitiés. Merci pour votre confiance. J'espère que nous continuerons encore de nombreuses années ensemble. Merci pour qui vous êtes tout simplement.

A mon groupe de jeunes des Charpenne, ainsi qu'à tous ceux et toutes celles qui m'y ont accompagnée et écoutée,

Merci pour votre disponibilité, votre fraternité et la fraîcheur des moments partagés. Merci à Alex pour son aide qui m'a été nécessaire pour ce travail, dans la compréhension et l'utilisation des outils techniques et informatiques.

A Christelle, Isis, Marie-Laure, Marion et Xavier, Emma

Merci de m'avoir accompagnée dans mes hauts et mes bas, merci pour vos conseils inspirés, vous avez été des lumières sur mon chemin.

Merci à mes chacuns de mes co internes, pour la bonne ambiance que nous avons partagé ensemble. Merci Julia pour ta spontanéité et ta détermination à faire bouger les choses.

Enfin un merci spécial à Celui qui m'a désirée avant même que je ne sois née. Ma force, mon ancrage, mon tout est en Toi. Tu es Celui en qui je puise force, grâce et Vie, Celui qui ne m'a jamais déçue.

Laurys LETCHIMY

ABSTRACT

Introduction : La dépendance est un véritable enjeu de santé publique particulièrement chez les patients les plus âgés « oldest old » qui constituent la portion la plus rapidement progressive de la population mondiale. Les troubles neurocognitifs, notamment la maladie d'Alzheimer, sont des facteurs connus comme influençant l'évolution de l'autonomie et son incidence. L'étude des trajectoires d'évolution d'autonomie dans la littérature montre une évolution très hétérogène. Très peu d'auteurs se sont intéressés au profil d'évolution de l'autonomie via l'IADL chez les « oldest old » en comparaison à des sujets âgés plus jeunes.

Matériel et Méthode : Etude observationnelle, longitudinale, prospective à partir de la cohorte MEMORA, cohorte multicentrique. Inclusion de patients atteints de maladie d'Alzheimer en dernier diagnostic, venant consulter en consultation mémoire. Suivi des sujets par recueil successifs de données longitudinales IADL, DAD 6, critères principaux de jugement et MMSE, NPI critères de jugement secondaire. Différence de trajectoires des critères de jugement principaux entre les patients âgés de plus de 85 ans et ceux de moins de 85 ans testée par un modèle linéaire mixte.

Résultat : Pas de différence significative dans les trajectoires d'évolution entre les plus et les moins de 85 ans de l'IADL, de la DAD6, du MMSE et du NPI mis en évidence par le modèle mixte (respectivement $p=0.942$, $p=0.995$; $p=0.904$; $p=0.894$). Les résultats sont les mêmes après stratification sur le stade de MMSE et le stade diagnostique. Différence significative des moyennes des scores successifs d'IADL de DAD6 et de NPI entre les deux groupes d'âge ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Le NPI était plus bas chez les « oldest old » ($p=0.002$). Pas de différence significative de MMSE entre les deux groupes ($p=0.37$). Dans une même classe d'âge (« oldest old ») l'IADL, la DAD6 et le MMSE diminuaient significativement (respectivement $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Le NPI augmentait significativement au fil des mesures successives ($p=0.001$).

Discussion : Les « oldest old » et les sujets de moins de 85 ans ont la même trajectoire d'évolution. Cela montre une absence d'accélération ou de ralentissement dans l'évolution de l'autonomie et neurocognitive chez les « oldest old » et les sujets plus jeunes. Se pose la question de la sélection des sujets « oldest old » via leur mortalité. Celle-ci serait un facteur sélectionnant des sujets « oldest old » avec un profil d'autonomie plus proche de celui des sujets plus jeunes. Les comorbidités seraient peut-être un facteur influençant une trajectoire différente chez les « oldest old » non observée dans notre étude de par la sélection d'une population ayant un état de santé meilleur, permettant donc un suivi médical adapté.

ABSTRACT

Introduction : Dependency is a real public health issue, particularly among "oldest old" patients, who constitute the fastest growing portion of the world's population, especially in industrialized countries. Neurocognitive disorders, particularly Alzheimer's disease, is a factor known to influence the evolution of autonomy and its incidence. The study of autonomy evolution trajectories in the literature shows a very heterogeneous evolution. Very few authors have been interested in the evolutionary profile of autonomy in the "older old" compared to younger elderly subjects.

Material and Method: Prospective observational study based on the MEMORA cohort, a multicentric cohort. Inclusion of patients coming for memory consultation and follow-up by IADL, DAD 6, MMSE and NPI data collection. Difference in trajectories of the different main judgment criteria between patients over 85 years of age and those under 85 years of age tested by a mixed linear model.

Résultats : No significant difference in the trajectories of evolution between those over and under 85 years of age in the IADL, DAD6, MMSE and NPI highlighted by the mixed model (respectively $p=0.942$, $p=0.995$; $p=0.904$; $p=0.894$). The results are the same after stratification by MMSE stage and diagnostic stage. Significant difference in the means of the successive DADL scores of DAD6 and NPI between the two age groups ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). The NPI was lower in the oldest old ($p=0.002$). No significant difference in MMSE between the two groups ($p=0.37$). In the same age group ("oldest old"), the IADL, DAD6 and MMSE decreased significantly ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). The NPI increased significantly over successive measurements ($p=0.001$).

Discussion: The "oldest old" and subjects under 85 years of age have the same evolutionary trajectory. This shows a lack of acceleration or deceleration in the evolution of autonomy and neurocognitive development in the "oldest old" and younger subjects. This raises the question of the selection of "oldest old" subjects via their mortality. This would be a factor selecting "older old" subjects with an autonomy profile closer to that of younger subjects. Co-morbidities might be a factor influencing a different trajectory in the "older old" not observed in our study by selecting a population with a better state of health, thus allowing an adapted medical follow-up.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
MATERIEL ET METHODE	17
Cohorte MEMORA	17
Etude Oldest old.....	18
RESULTATS	19
IADL.....	20
DAD6.....	21
MMSE	22
NPI.....	23
DISCUSSION	24
BIBLIOGRAPHIE	29
ANNEXES	33
SERMENT D'HIPPOCRATE	40

INTRODUCTION

Les maladies neurocognitives se définissent, selon les critères du DSM V, comme l'évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur dans un domaine cognitif ou plus (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :

- d'une préoccupation de l'individu, d'un aidant ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive.
- d'un déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, par une autre évaluation clinique quantifiée.

Ces derniers interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes au moins au niveau des IADL (Instrumental Activities of Daily Living, Echelle de Lawton).

Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement dans le cadre d'un épisode confusionnel. Ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental(1).

Le Mini mental State Examination (MMSE) est un test de 5-10 minutes, permettant l'évaluation des capacités cognitives. Il explore l'orientation, l'attention et le calcul, la mémoire, les troubles phasiques, exécutifs, visio-spatiaux(2).

Les stades précoces de troubles cognitifs, troubles neurocognitifs légers ou MCI, sont définis comme une plainte mnésique subjective avec altération des tests sans retentissement sur l'autonomie (IADL et ADL (Activities of daily living) conservés). Un MMSE de 24 et une MOCA de 17 permettraient un diagnostic de 98% des troubles cognitifs légers(3).

Dans la population des plus de 90 ans, le cut-off diagnostique de troubles neurocognitifs a tendance à diminuer avec l'âge, passant de 25 entre 90 et 93 ans à 24 entre 94 et 96 ans, puis 22 pour les plus de 97 ans. Abaisser les seuils diagnostics dans ces tranches d'âge, permettrait d'augmenter la spécificité des tests, qui diminue avec l'âge et ce quel que soit le niveau d'éducation(4).

En cas d'évolution des troubles neurocognitifs, on peut s'attendre à voir apparaître des troubles psycho-comportementaux. L'Inventaire Neuro-psychiatrique (échelle NPI), a été développé en 1994 par l'équipe de Cummings afin d'évaluer l'apparition des troubles psycho-comportementaux ainsi que d'en définir la sévérité et la fréquence(5).

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer se fait sur un faisceau d'arguments : tests neuro psychologiques, l'imagerie cérébrale (IRM cérébrale), la ponction lombaire à la recherche des marqueurs protéine tau totale, phosphorylée et peptide bêta amyloïde. En post mortem, l'autopsie retrouve des plaques séniles ou une dégénérescence neuro fibrillaire, témoins d'un vieillissement pathologique cérébral.(6)

Concernant l'évolution de l'incidence des troubles neuro cognitifs, les études dans la littérature divergent.

De nombreuses études ont montré l'incidence de troubles neuro cognitifs au sens large, comme se stabilisant voire se ralentissant chez les « oldest old »(7,8).

Cette tendance a été confirmée dans la méta analyse de Sujuan Gao et al. de 1998. (9), ainsi que dans celle de Lopez et al. de 2019(10).

Certaines études montrent, au contraire, une augmentation de cette même incidence. Dans l'étude 90+ Study, l'incidence double tous les 5 ans (11). Cette hypothèse est également soutenue par l'étude Mozino 80+(12) et par les analyses statistiques prédictives de l'évolution de l'incidence jusqu'à 2050 effectuées sur les populations françaises et européennes (cohorte PAQUID et EUROSTAT) (13).

Cette différence pourrait être expliquée par la non prise en compte dans certaines études du possible biais dû à l'augmentation de la mortalité dans cette population très âgée. Elle sélectionnerait les sujets les moins fragiles et donc les moins à risque de développer des troubles neurocognitifs(12).

Il n'y a pas de véritable consensus quant à l'âge limite définissant la population « oldest old ». Dans certaines études, la limite est placée à l'âge de 80 ans(12), 85 ans(14), 90 ans(15). La limite de 85 ans semble plus sélective d'une population « oldest old » c'est-à-dire aux âges extrêmes de la vie. Le seuil de 90 ans, est quant à lui très sélectif et limite le nombre de patients pouvant être inclus et évalués en tant que sujet « oldest old ».

Les « oldest old » constituent la part de la population mondiale qui connaît la croissance la plus forte. Les différents modèles statistiques montrent une progression différente, mais s'accordent sur cette croissance prévisible(16).

Selon le rapport de l'ONU (Organisation des Nations Unies) de 2015, la proportion d'« oldest old » est amenée à tripler de 2015 à 2050, passant de 125 millions en 2015 à 434 millions en 2050. (17). Cette croissance est expliquée en partie par l'amélioration des conditions de vie et des soins médicaux, rallongeant l'espérance de vie de la population mondiale(18).

L'autonomie est la capacité à se gouverner soi-même. La dépendance est définie comme l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales, et de s'adapter à son environnement.

L'IADL est une échelle très utilisée en gériatrie pour définir le niveau d'autonomie explorant les activités instrumentales (aptitude à utiliser le téléphone, réalisation des courses, préparation des aliments, entretien ménager, blanchisserie, moyen de transport, gestion des traitements, manipulation de l'argent...)(19). Une dépendance sur le plan des ADL (activités basales de la vie quotidienne ou Activities of Daily Life) montre un niveau d'autonomie plus altéré qu'une dépendance aux IADL. Certaines études utilisent l'incapacité à remplir une seule activité sans aide extérieure pour classer le patient comme « dépendant » (20).

La DAD-6 (disability assessment for dementia), est utilisée dans l'évaluation de la dépendance plus particulièrement chez les sujets souffrant de troubles neurocognitifs à un stade précoce. Cette échelle permet la mise en évidence d'atteinte des fonctions exécutives et de détecter de façon plus fine les patients MCI sans atteinte de la mémoire mais avec syndrome dysexécutif touchant l'autonomie du patient(21). Plus le score est élevé, plus le patient est autonome.

Sur le plan épidémiologique, chez les « oldest old », on note une augmentation de la dépendance en fonction de l'âge avec une incidence qui triple tous les 5 ans à partir de 90 ans(15). La prévalence augmente aussi et double tous les 10 ans comme on peut le voir dans l'étude SIPAF(22). Dans l'étude française REAL. Fr, l'autonomie des sujets de plus de 80 ans est également moins préservée avec un IADL significativement plus bas dans cette tranche d'âge. ($p < 0.001$)(23).

L'étude de Zeng (24), une des plus grandes études de cohorte « oldest old », a su montrer qu'à âge égal, des patients nés 10 ans plus tôt sont plus dépendants que ceux nés 10 ans plus tard. Le niveau cognitif a plutôt été démontré comme étant significativement moins bon pour les

cohortes nées 10 ans plus tard. Elle confirme les résultats de l'étude de Christensen de 2011(25), avec une majoration de la dépendance entre une cohorte de patients nés en 1905 comparativement à ceux nés en 1915 à âge égal au moment de l'analyse. Le niveau de MMSE est par contre meilleur chez les patients nés 10 ans plus tard soit en 1915. Nous pouvons donc supposer que les générations d'« oldest old » actuelles seront sûrement plus sujettes à la dépendance que les futures générations. Cette association est vérifiée dans une population large, sans sélection sur d'éventuels troubles neurocognitifs.

Cette augmentation de prévalence de la dépendance est également retrouvée dans d'autres études, notamment dans l'étude 90+ aux Etats-Unis(26). Cependant, les causes de cette perte d'autonomie n'y sont pas étudiées.

La dépendance chez les « oldest old » se trouve influencée par de nombreux co-facteurs comme les cardiopathies hypertrophiques et le syndrome dépressif. On note également l'influence de facteurs environnementaux comme une vie sociale pauvre(15).

Les antécédents d'AVC ont également une influence majeure sur la dépendance des sujets âgés on le constate notamment dans l'étude Azuchi(27).

Les comorbidités sont un facteur influençant, avec une aggravation de la dépendance chez les sujets comorbides. Cette influence positive des comorbidités sur la dépendance est également retrouvée chez les sujets atteints de troubles neurocognitifs(28).

Les troubles neurosensoriels dont la prévalence est forte (57.2% de déficits auditifs chez les plus de 90 ans) ont également un impact sur la dépendance des « oldest old » (22).

La fragilité chez le sujet âgé est aussi un facteur de risque de développer une dépendance(29).

Les troubles neurocognitifs sont un facteur influençant l'autonomie chez les « oldest old », les faisant évoluer vers la dépendance (en passant par les IADL, puis à un stade plus sévère vers les ADL)(30). Dans l'étude Azuchi de Dodge et al., l'association entre troubles neurocognitifs et dépendance aux ADL et IADL est plus forte chez les « oldest old » même après ajustement sur les comorbidités(27). Avoir des troubles neurocognitifs augmenterait de 11 à 28 % le taux d'incidence de dépendance aux IADL(27).

La dépendance est en elle-même également une charge sociétale non négligeable. La transition d'une personne à un niveau de dépendance plus sévère augmente les coûts de dépense publique moyens annuels par patient de US\$2,639 à US\$5,405, dans l'étude américaine de Mingliang Dai et al. De 2017(31)

Les aidants, devenant de plus en plus nombreux, sont plus sujets à des restrictions de participations dans la vie sociale, mais aussi à l'anxiété, la dépression et une santé perçue faible (32).

Dans l'étude de Mendonça et al., il existe une grande hétérogénéité d'évolution sur le plan de l'autonomie chez les « oldest old ». Cette hétérogénéité a aussi été retrouvée dans d'autres études sur le sujet, sans pour autant que l'on puisse mettre en évidence de profil évolutif typique des « oldest old ». On peut citer également celle de Zimmer et al. Dans cette étude, 3 grandes évolutions ont été montrées : les sujets sans dépendance ou avec niveau faible de dépendance avec dégradation progressive (groupe 1), les sujets avec un niveau de dépendance faible ou nul mais se dégradant rapidement (groupe 2), et enfin, les sujets avec une dépendance déjà modérément altérée à leur entrée et stables par la suite (groupe 3) (33,34). Les « oldest old » semblent avoir des trajectoires d'évolution d'autonomie allant vers une dégradation et donc une dépendance plus sévère. L'âge étant un facteur influençant les trajectoires en ce sens(35).

Très peu d'études ont pu comparer ces différents profils d'évolution chez les « oldest old » à une population âgée plus jeune. Peu d'études ont été réalisées sur la population générale vivant à domicile, dans des conditions de vraie vie. De même, l'utilisation de l'IADL est moins fréquente dans les études sur la question, au bénéfice de l'ADL explorant une perte d'autonomie à un stade plus avancé. Un possible lien entre âge extrême et évolution différente des trajectoires d'autonomie n'a pas encore été exploré.

Il est également intéressant de noter que les troubles neurocognitifs sont connus comme facteur influençant la dépendance. Un lien entre ces deux trajectoires est à ce jour peu expliqué.

Le but principal de cette étude est donc de mettre en évidence une évolution de l'autonomie différente chez les « oldest old », afin d'amorcer un travail de compréhension particulier quant au mécanisme influençant l'autonomie aux âges extrêmes. Secondairement, nous avons porté une attention particulière sur l'évolution cognitive et psycho comportementale des « oldest old » afin de mettre également en évidence des trajectoires différentes entre les sujets de moins et de plus de 85 ans.

MATERIEL ET METHODE

Cohorte MEMORA

Cette étude reposait sur des données issues de la cohorte multicentrique et observationnelle MEMORA(36). Depuis 2014, elle incluait successivement les patients reçus en consultation mémoire du Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) de Lyon et ne s'opposant pas à la recherche.

Le recrutement s'effectuait lors des premières consultations mémoire des hôpitaux des Charpennes (Villeurbanne), de Dugoujon, et de Lyon Sud (Lyon). C'était une étude ouverte incluant tous les patients se présentant en consultation mémoire sans sélection sur la sévérité des troubles neurocognitifs. La première visite d'inclusion permettait un examen clinique par un gériatre, un neurologue ou un psychiatre. Les visites de suivi des patients avaient lieu tous les 6 mois à 1 an en fonction de l'état de santé du patient et de sa prise en charge par le personnel soignant.

Le niveau initial de performance neuro cognitive et de troubles psycho-comportementaux était évalués lors des visites en utilisant le MMSE et le NPI. Une évaluation neurocognitive selon le statut neurocognitif du patient. Un recueil des comorbidités, des antécédents, des traitements pharmaceutiques, du mode de vie, du diagnostic établi ou non de Maladie d'Alzheimer ainsi que de son stade sont également réalisés. Les patients avec une plainte isolée sur le plan cognitif sans altération des performances lors des tests neuro-psychologiques sont considérés comme SCD (subjective cognitive decline).

Les patients présentant des troubles neurocognitifs modérés et majeurs sont identifiés via le DSM V.

Les critères d'exclusion de l'étude MEMORA étaient la présence de troubles neurosensoriels (visuels ou auditifs) empêchant l'évaluation cognitive, l'institutionnalisation et les sujets sous mesures de protection juridique.

Etude oldest old

Le critère principal étudié par cette étude est l'évolution du niveau d'autonomie fonctionnelle, évalué par les mesures répétées dans le temps de l'IADL de Lawton, mais également la DAD-6.

Le critère secondaire est l'évolution neurocognitive et psycho-comportementale via le MMSE et le NPI. L'évolution sur le plan de l'autonomie et sur le plan neurocognitif est évaluée via la mesure successive de ces différents scores, lors des visites des patients en consultation mémoire.

Les critères d'inclusion étaient : un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer en dernier diagnostic (dernière consultation mémoire), seule ou associée à d'autres pathologies (démence vasculaire, le syndrome d'apnée du sommeil, les maladies psychiatriques et les démences liées à l'alcool), le fait de vivre à domicile ou en maison de retraite. Le diagnostic positif de maladie d'Alzheimer se faisait via les tests neurocognitifs, l'imagerie cérébrale par l'IRM, et dans les profils atypiques les investigations allaient à la ponction lombaire avec recherche des biomarqueurs protéine Tau et peptide bêta amyloïde. Il fallait que le patient ait au moins 3 mesures d'IADL, 3 mesures de DAD6, 3 mesures de MMSE et 2 mesures de NPI.

Les critères d'exclusion étaient les mêmes que ceux de l'étude MEMORA, ainsi que la présence de troubles neurocognitifs non liés à la maladie d'Alzheimer.

Les accords des comités d'éthique ont été obtenus auprès de trois instances comme requis en France : le Comité de protection des personnes concernées (CPP) le 29 juillet 2014, le Comité consultatif sur le traitement de l'information dans la recherche matérielle dans le domaine de la santé, la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Des informations ont été fournies aux participants par écrit, le consentement oral des participants devait être obtenu pour participer, comme l'exige le comité français pour ce type de non-intervention. L'inscription à l'étude a commencé en novembre 2014.

Les caractéristiques de la population d'étude ont été décrites en utilisant des moyennes et écart-type pour les variables continues et les échelles, et des effectifs et proportions pour les variables catégorielles.

En ce qui concerne le critère de jugement principal basé sur le score IADL : les associations transversales entre les caractéristiques des patients et leur score IADL à l'inclusion, ont été étudiées en utilisant des tests de Student ou des modèles ANOVA.

L'existence d'une différence de trajectoires des critères de jugement principaux entre les patients âgés de plus de 85 ans et ceux de moins de 85 ans, a été testée avec un modèle linéaire mixte. Ce modèle a permis de tester l'effet de la classe d'âge sur le critère de jugement (effet inter-patient : la moyenne des scores successifs d'IADL diffère-t-elle entre les 2 classes d'âge ?), la tendance linéaire du critère de jugement (effet intra-patient : l'évolution des scores successifs d'IADL suit-elle une tendance linéaire, toutes classes d'âge confondues ?) et l'effet de l'interaction entre l'évolution du critère dans le temps et les classes d'âge (l'évolution des scores successifs d'IADL suit-elle une tendance linéaire qui diffère entre les deux classes d'âge). L'existence d'une interaction significative entre l'évolution du critère et les classes d'âge (≥ 85 ans, < 85 ans) signifie que la trajectoire du critère de jugement diffère entre les groupes d'âge. Un modèle identique a été appliqué pour les autres critères de jugement. Les comorbidités ont été comparées entre les classes d'âge en utilisant des tests de χ^2 de Pearson.

En complément, pour étudier les trajectoires des scores IADL, les modèles mixtes ont été stratifiés en fonction du stade diagnostique (plainte cognitive isolée, troubles neurocognitifs mineurs, troubles cognitifs majeurs) à l'inclusion d'une part, et du niveau de MMSE (seuil à 24) d'autre part.

Les modèles ont été ajustés sur les facteurs de confusion potentiels mis en évidence par les analyses univariées.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel de statistiques SPSS version 19 en collaboration avec une statisticienne du CMRR de Lyon. Les tests étaient bilatéraux. Une p value < 0.05 était considérée comme significative.

RESULTATS

Parmi les 5650 patients inclus dans la cohorte MEMORA, au moment de la réalisation de la recherche 1708 sont inclus dans cette étude selon les critères de sélection.

Le délai moyen entre 2 IADL est de 1.09 an et le nombre moyen d'IADL par patient est de 3.49.

La population d'étude comprenait une majorité de femmes (n=1101, 64.5%).

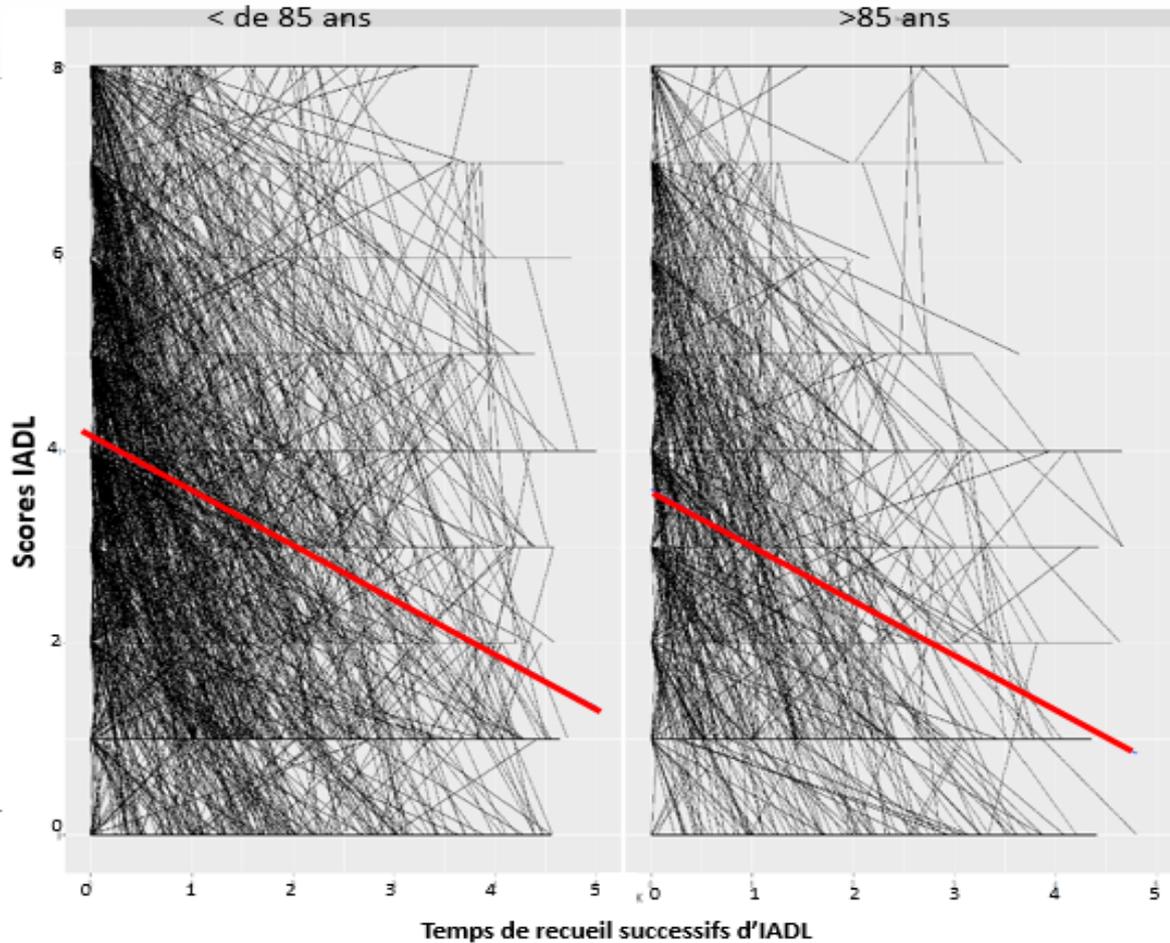
Le nombre de patients présentant des troubles neuro cognitifs majeurs lors de la 1^{ère} consultation mémoire était de 874 (51.2%) en début d'étude et de 1488 (87.1%) en fin d'étude.

Le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer pure était de 1610 soit 94.3% des patients (Tableau 1 en annexe).

La moyenne à l'inclusion était significativement différente entre les plus et les moins de 85 ans pour : l'IADL (respectivement 3.84 [4.04-3.65] et 4.41 [4.27-4.55], $p<0.01$), pour la DAD6 (respectivement 6.74 [6.20-7.28] et 8.06 [7.65-8.46], $p<0.01$) et le MMSE (respectivement 18.9 [18.4-19.3] et 19.6 [19.2-19.5], $p=0.03$). Il n'y avait pas de différence significative entre les classes d'âge à l'inclusion pour le NPI.

IADL

Figure 1 : Trajectoire d'évolution des mesures répétées du score IADL dans le temps chez les moins de 85 ans (gauche) et les plus de 85 ans (droite).



L'analyse des trajectoires d'évolution de l'IADL n'a pas mis en évidence de différence significative entre les classes d'âge (plus ou moins 85 ans) (p interaction classes d'âge*temps=0.94) (Figure 1 et Tableau 2 en annexe).

Les courbes des spaghetti plots montrent une baisse de l'IADL au cours du temps, qui semble parallèles entre les plus et les moins de 85 ans. La densité des courbes diminue à partir de la 3^e mesure pour les sujets de moins de 85 ans et de la 2^e mesure pour les plus de 85 ans.

La moyenne d'IADL, chez les moins de 85 ans, était de 4.41 [4.28-4.54] pour la première mesure, puis 3.56 [3.4-3.69] pour la seconde mesure puis 3.18 [3.02-3.33] pour la troisième, 2.80 [2.61-2.99] pour la 4^e mesure et 2.53 [2.29-2.76] pour la 5^e mesure. Chez les plus de 85 ans les moyennes étaient de 3.83 [3.64-4.03] à la première, 3.00 [2.82-3.19] à la seconde, puis

2.71 [2.48-2.94] à la troisième, puis 2.29 [2.01-2.58] la quatrième et enfin 2.14 [1.73-2.55] à la cinquième mesure, $p=0.01$ (tableau 3 en annexe).

La moyenne des scores successifs d'IADL (chaque mesure d'IADL faite successivement lors des consultations mémoires tous les 6 mois ou 1 an) était significativement plus basse chez les patients de plus de 85 ans « oldest old » par rapport aux groupes plus jeunes. On avait en moyenne un IADL à 3.30 [3.23-3.38] chez les patients de moins de 85 ans et 2.78 [2.67-2.88] chez les plus de 85 ans ($p<0.001$, tableau 4 en annexe)

Au sein de la classe « oldest old » on retrouvait une baisse statistiquement ($p<0.01$) au fil du temps avec une moyenne de 4.13 [4.02-4.24] à la première mesure, puis 3.29 [3.18-3.40] à la seconde, 2.93 [2.8-3.06] à la troisième, 2.54 [2.39-2.70] à la quatrième, enfin 2.30 [2.09-2.50] à la cinquième mesure (tableau 5 en annexe).

La stratification des résultats par stade diagnostique de MMSE (Major neurocognitive disorder, mild neurocognitive disorder, subjective cognitive complaint) mais également par sévérité (MMSE supérieur ou inférieur à 24) ne permettait pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative des trajectoires d'évolution des IADLs (tableaux 5 et 6).

DAD6

L'analyse des trajectoires d'évolution n'a pas mis en évidence de différence significative entre les classes d'âge (plus ou moins 85 ans) (p interaction classes d'âge*temps=0.995) (Tableau 2 en annexe).

Les moyennes étaient chez les moins de 85 ans : 7.79 [7.410-8.170] à la première, 5.83 [5.48-6.19] à la seconde, 4.53 [4.083-4.968], 4.02 [3.46-4.59] à la quatrième mesure. On retrouvait chez les plus de 85 ans 6.48 [5.91-7.05] à la première, 4.48 [3.95-5.016] à la seconde, 3.308 [2.63-3.99] à la troisième, 2.75 [1.74-3.77] à la quatrième mesure, $p=0.01$ (tableau 3 en annexe).

La moyenne des scores successifs de DAD6 était significativement plus basse chez les sujets de plus de 85 ans La moyenne de DAD6 était de 5.55 [5.33-5.77] chez les moins de 85 ans et de 4.246 [3.92-4.58] chez les plus de 85 ans, $p<0.001$ (tableau 4 en annexe).

La DAD6 baissait significativement au sein de la classe d'âge « oldest old » au fil des mesures répétées ($p < 0.01$). La moyenne était de 7.14 [6.81-7.46] à la première, puis 5.17 [4.86-5.47] à la seconde puis 3.90 [3.52-4.28] à la troisième, puis 3.382 [2.88-3.88] à la quatrième mesure (tableau 5 en annexe).

MMSE

Sur le plan du MMSE, l'analyse des trajectoires d'évolution n'avait pas mis en évidence de différence significative entre les classes d'âge (plus ou moins 85 ans) (p interaction classes d'âge*temps=0.94) (Tableau 2 en annexe).

Chez les moins de 85 ans la moyenne à la première mesure était de 19.71 [19.37-20.04], 18.42 [18.05-18.79] à la deuxième, 17.59 [17.16-18.02] à la troisième, 17.19 [16.66-17.71] à la quatrième mesure chez les plus de 85 ans on avait 19.24 [18.75-19.73] à la première, puis 17.99 ([17.45-18.52] à la seconde, puis 17.21 [16.55-17.87] à la troisième puis 17.16 [16.29-18.03] à la quatrième mesure, $p < 0.001$ (tableau 3).

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les moyennes successives de MMSE les 2 classes d'âge, respectivement une moyenne de 18.24 [18.03-18.45] pour les moins de 85 ans et 17.86 [17.55-18.16] pour les plus de 85 ans, $p = 0.37$ (tableau 3).

Le MMSE baisse au sein de la classe d'âge « oldest old » au fil des mesures répétées ($p < 0.001$). On notait une baisse statistiquement significative. Les moyennes étaient de 19.49 [19.21-19.77] pour la première mesure, 18.21 [17.90-18.52] pour la seconde mesure, 17.40 [17.04-17.77] pour la troisième, 17.09 [16.64-17.55] pour la quatrième mesure (tableau 5).

NPI

Concernant le NPI, l'analyse des trajectoires d'évolution n'a pas mis en évidence de différence significative entre les classes d'âge (plus ou moins 85 ans) (p interaction classes d'âge*temps=0.894) (tableau 2 en annexe).

Pour les moins de 85 ans la moyenne était de 21.88 [20.61-23.14] à la première mesure, 23.83 [22.49-25.16] à la seconde, 25.32 [23.38-27.62] à la troisième. Chez les patients de plus de 85 ans on avait 19.77 [17.86-21.68] à la première, 20.91 [18.90-22.94] à la seconde, 22.81 [19.76-25.86] à la troisième (tableau 3).

Le NPI est en moyenne significativement plus bas chez les plus de 85 ans 21.18 [19.88-22.47] par rapport aux moins de 85 ans 23.670 [22.80-24.54] $p < 0.001$ (tableau 4).

Le NPI augmentait au sein de la classe d'âge « oldest old » au fil des mesures répétées ($p < 0.001$). En prenant les « oldest old » comme classe de référence, la première moyenne était de 20.75 [19-65-21.84], la seconde était de 22.45 [21.30-23.61], la troisième était de 24.07 [22.41-25.74] (tableau 5).

On n'observait pas de différence significative en terme de comorbidités entre les deux groupes hormis pour les pathologies cardiaques et les troubles locomoteurs qui sont plus importants dans la classe des « oldest old ». Les pathologies pulmonaires étaient, par contre, plus importantes chez les moins de 85 ans (tableau 8).

DISCUSSION

Nous avons tenté, dans cette étude, d'étudier via deux populations, les « oldest old », plus de 85 ans et une population âgée plus jeune de moins de 85 ans, les trajectoires d'évolution de l'autonomie principalement, mais également neurocognitive via un suivi longitudinal. Le recrutement se faisait en consultation mémoire dans 2 hôpitaux de la région lyonnaise,

Le but de cette étude était donc de comparer les trajectoires d'évolutions d'autonomie et cognitive afin de mettre en évidence une différence entre ces 2 populations gériatriques.

Nous n'avons pas pu démontrer de différence significative entre les trajectoires d'évolution des IADL, de la DAD-6 nos deux critères d'étude principaux. Nous n'avons pas trouvé non plus de différence significative dans les trajectoires d'évolution du NPI et du MMSE. Les trajectoires d'évolution seraient les mêmes, il n'y aurait pas d'accélération ni de ralentissement de l'évolution de l'autonomie ni des capacités neurocognitives chez les « oldest old ».

Les résultats de notre étude viennent contredire les résultats de certaines études comme celle de Danilo Bolano et al. De 2018. Elle montre qu'au sein d'une cohorte de patients institutionnalisés (cohorte PAQUID), en dépit d'une dépendance plus marquée chez les sujets de moins de 80 ans à leur entrée dans l'étude, l'évolution sur le plan des ADL par la suite est plus stable comparativement aux « oldest old ». Les « oldest old » se dégradent plus vite sur le plan de l'autonomie avec une perte de 0.38 points entre deux ADL pour les moins de 65 ans,

0.81 points pour les patients entre 65 et 79 ans et 1.21 points entre deux ADL pour les plus de 80 ans. Cette étude montre également une hétérogénéité des différents profils évolutifs des ADL : « Stable », « en dégradation », « en amélioration », « variable ». La population « oldest old » est la population où le profil évolutif de type « variable » était le plus commun(37).

Dans l'étude de Lydia W. Li(38) l'âge avancé (plus de 85 ans) est non seulement un facteur lié significativement à un état de base de dépendance plus bas sur les ADL mais également on retrouve une dégradation plus sévère au fil du temps

Nous avons choisi d'étudier une tendance globale, afin de comparer nos deux populations. Se pose donc la question d'un possible biais dû à cette hétérogénéité dans la mise en évidence d'une différence de trajectoire d'évolution. Cependant, au vu de la taille de notre cohorte l'hypothèse d'une influence de cette hétérogénéité semble peu probable.

L'étude de Zimmer et al. a également mis en évidence des trajectoires d'évolution différentes chez les plus de 80 ans dans une population chinoise(34). Trois grandes évolutions ont été montrées : les sujets avec niveau faible de dépendance avec dégradation progressive, niveau de dépendance faible ou nul mais se dégradant rapidement, dépendance modérée et restant stable.

Le point à relever dans cette étude est la prise en compte du facteur « mortalité ». Elle peut influencer les trajectoires d'évolution à travers, la sélection qu'elle implique dans la population « oldest old ». En effet, les « oldest old » non décédés durant l'étude, pourraient être les sujets âgés les plus « robustes ». Les sujets âgés décédés auparavant seraient des sujets plus fragiles, plus comorbides et donc avec une dépendance plus altérée. Cette étude montre que la mortalité est plus faible dans le groupe 1 représentant les sujets avec autonomie préservée au début de l'étude et évoluant progressivement. La mortalité est cependant plus élevée dans la catégorie d'« oldest old » entrant dans l'étude avec une autonomie déjà altérée. Nous n'avons pas pu prendre en compte ce facteur dans notre étude, mais la comparaison de la mortalité dans la population « oldest old » et la population plus jeune aurait pu mettre en évidence une différence. Par la suite, l'étude du profil des patients décédés et vivants en fin d'étude pourrait aider à identifier une possible sélection d'une population « oldest old » avec une autonomie proche d'une population plus jeune.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en stratifiant sur le stade de sévérité de la maladie au diagnostic mais également selon le stade du MMSE. Le degré de sévérité des troubles neurocognitifs (notamment pour les stades légers en début de

suivi) ne semble pas être un facteur expliquant l'absence de différence dans les trajectoires d'évolution d'autonomie. Il existerait d'autres facteurs influençant les trajectoires d'évolution des « oldest old » de notre étude. Ce résultat diffère de celui de l'étude de Gill et al. (39). Elle avait mis en évidence que la présence de troubles neuro cognitifs sévères était un facteur influençant fortement la sévérité d'évolution. 67.9% des sujets décédés atteints de troubles neuro cognitifs sévères évoluaient vers une perte sévère d'autonomie. Ce taux est plus élevé chez les sujets âgés fragiles (25.2%) atteints de cancer (4.1%) et de défaillance d'une maladie d'organe (18.3%). Les sujets inclus dans cette étude ont une moyenne d'âge de 84.4 ans. Elle n'est donc pas stricto sensu une population « oldest old », mais reste une population en moyenne d'âge avancée. De plus, la population étudiée est institutionnalisée, ce qui est dans notre étude un critère d'exclusion et manifeste très probablement d'une dépendance aux IADL. Enfin, on note l'exclusion des sujets atteints de troubles neuro cognitifs sévères, ce qui n'est une nouvelle fois pas représentatif de la cohorte MEMORA. Cependant, elle montre déjà qu'un profil d'évolution uniciste est peu probable.

Se pose la question de l'influence des comorbidités. La population « oldest old » de notre étude a significativement moins de pathologies pulmonaires que celle de moins de 85 ans mais elle a plus de troubles locomoteurs et de pathologies cardiaques.

L'absence de différence entre les trajectoires d'évolution pose question. Dans l'étude prospective de Lydia W Li et al. en 2005 réalisée dans une population âgée vivant à domicile(38), les maladies chroniques n'avaient qu'un effet modeste sur cette évolution notamment l'arthrose et les pathologies cancéreuses. L'absence de différence de trajectoire d'évolution peut s'expliquer par le faible nombre de comorbidités significativement différentes entre les deux groupes. D'autres mécanismes autres que les comorbidités semblent influencer les trajectoires d'autonomie.

On peut citer l'étude de Lilamand et al. de 2019(40) dont l'objectif était d'étudier le lien entre plaques amyloïdes (via le TEP amyloïde) et autonomie via l'évolution de l'IADL. Les modèles mixtes utilisés ont mis en évidence une amélioration de l'IADL aux différents temps de suivi chez les sujets avec TEP TDM négatif c'est-à-dire sans dépôt de plaques amyloïdes, ce qui n'a pas été retrouvé chez les sujets avec TEP positive. Cette étude n'a pas montré d'association entre plaques amyloïdes cérébrales et déclin significatif des performances pour les IADL au cours du suivi de 3 ans. Une différence a été observée mais sans significativité avec $p=0.06$. Cette étude et le lien entre ces deux entités est à prendre avec précaution, la recherche de lien

entre plaque amyloïde et IADL via le MMSE permettrait d'y déceler un possible facteur confondant. Cependant, cette étude et la nôtre, ouvrent la voie à une autre piste que la présence de comorbidités dans la dégradation de l'autonomie chez le sujet âgé.

Très peu d'auteurs ont utilisé la DAD6 comme critère d'évaluation d'autonomie dans les trajectoires d'évolution. Les résultats montrent donc que même à des stades d'atteinte précoce avec syndrome dysexécutif il n'y a pas de différence d'évolution entre les « oldest old » et les sujets plus jeunes.

Notre étude montre une différence significative des moyennes successives d'IADL et de DAD6 entre les 2 populations. Les sujets de plus de 85 ans sont plus dépendants sur l'IADL et la DAD6. Ceci reste cohérent avec les études sur le sujet montrant que le grand âge est un facteur majorant le risque de dépendance(38).

La différence entre les moyennes successives d'IADL et de DAD6 est statistiquement significative. On peut noter un chevauchement des intervalles de confiance pour les dernières moyennes alors que le nombre d'IADL et de DAD6 recueillis sont les plus faibles. En effet, les patients n'ont pas tous eu 5 mesures d'IADL ou 4 mesures de DAD6. De même, la raison du non recueil de ces données pourrait faire l'objet d'analyses secondaires.

Les trajectoires d'évolution du MMSE ne sont pas significativement différentes entre les « oldest old » et les moins de 85 ans. L'absence de significativité pourrait être expliquée par des profils de populations assez proches entre « oldest old » et sujets plus jeunes.

La baisse du MMSE au fil du temps dans la classe d'âge des « oldest old » est statistiquement significative. Les moyennes de MMSE successives sont équivalentes entre les deux groupes d'âge.

Cela pourrait s'expliquer par une sélection de population « oldest old » plus apte à sortir du domicile, à être suivie en consultation et donc en meilleur état cognitif. Ce résultat est cohérent avec cette étude de Chen et al. de 2001 étudiant l'évolution cognitive de patients se présentant en consultation de neurologie, toutes maladies neurocognitives confondues mais avec une forte prédominance pour la maladie d'Alzheimer(68.9%)(41). Les sujets de plus de 85 ans et de moins de 85 ans ont une évolution comparable sur le plan neurocognitif, malgré un niveau cognitif plus bas chez les « oldest old » à l'entrée dans l'étude. Ce niveau cognitif bas chez les plus de 85 ans à l'entrée dans l'étude se retrouve dans la comparaison des moyennes de nos

patients à l'inclusion. Le mode de recrutement est proche de celui de notre étude. Cette étude viendrait conforter l'hypothèse d'une sélection de population « oldest old ». La mortalité est aussi un élément ayant pu sélectionner une population plus vigoureuse de « oldest old » comme expliqué précédemment. Le niveau neuro cognitif des sujets inclus dans notre étude était plutôt bas pour l'ensemble des participants à l'étude avec un MMSE en moyenne 18.24 pour les sujets de moins de 85 ans et 17.86 pour les plus de 85 ans. Ce niveau cognitif bas dès l'entrée dans l'étude, pourrait être un facteur limitant la mise en évidence d'une différence de trajectoire d'évolution. Il aurait été intéressant d'étudier les trajectoires d'évolution avec un seuil inférieur de MMSE d'inclusion des patients.

Les mesures de moyennes successives du NPI est significativement différent entre les deux groupes de patients. La moyenne des NPI significativement plus haut chez les moins de 85 ans. L'apparition des troubles psycho-comportementaux étant liés à l'évolution neurocognitive, cette différence interroge, d'autant que les patients avec troubles psychiatriques sont peu nombreux dans l'étude (1% des sujets). La présentation de la maladie d'Alzheimer à des âges plus précoces pourrait être différente avec une apparition plus précoce ou plus fréquente de troubles psycho-comportementaux. L'évaluation des troubles psycho-comportementaux par les aidants (via le NPI) est peut-être plus sévère pour les sujets plus jeunes, avec peut-être un regard plus tolérant pour les patients « oldest old ». Un biais de recueil pourrait peut-être également expliquer cette différence.

Comme nous l'avons expliqué, le mode de recrutement de nos patients, capables de se rendre en consultation mémoire et d'être suivis de façon régulière pourrait avoir sélectionné une population présentant moins de comorbidités que dans la population générale « oldest old ». Comparativement à d'autres études(37) nous avons fait le choix d'un recrutement en consultations mémoire ce qui permettait un suivi régulier par différents intervenants médicaux et paramédicaux formés, ainsi qu'une inclusion libre dans une situation de vraie vie. Cependant, il se peut que les trajectoires d'évolution des patients « oldest old » consultants et inclus soient proches des sujets plus jeunes.

Les patients inclus dans l'étude sont des patients vivant à domicile, donc probablement plus autonomes que les « oldest old » institutionnalisés. De par cette partie de la population très âgée non représentée, l'extension large des résultats de cette étude se doit d'être nuancée.

La mortalité des patients n'a pas pu être rapportée dans cette étude. Une influence de ce facteur n'a donc pas pu être étudiée, la population « oldest old » étant plus à risque de décès.

Enfin, 17 patients avec plaintes mnésiques subjectives en dernier diagnostic ont été inclus dans l'étude. De nouvelles analyses seraient nécessaires afin de déterminer si leur exclusion pourrait avoir un impact sur les résultats. Cependant, au vu de la taille de la cohorte étudiée il est peu probable que leur exclusion ait un réel impact sur les résultats.

Dans la littérature, très peu d'articles traitent de l'évolution de la dépendance de façon spécifique chez les « oldest old » avec comme critère d'autonomie l'IADL. Le niveau de dépendance étudiée via l'ADL plus sévère avec une atteinte des activités basales de la vie quotidienne. Nous avons pris le parti d'étudier la trajectoire d'évolution de l'autonomie à un stade d'atteinte plus précoce avec la sélection de l'IADL comme critère principal.

Cette étude est une étude de vraie vie avec une cohorte de sujets recrutés importants, suivis en consultation mémoire par une équipe formée à un recueil standardisé et répondant à des règles précises. Le mode de recrutement la rapproche d'autant plus de ce que l'on pourrait retrouver dans la population générale, à travers un recueil de données longitudinale. La durée de recrutement est également assez longue pour permettre un recul suffisant sur les résultats.

L'analyse en sous-groupe effectuée en stratifiant sur le stade de maladie neurocognitive permet de définir l'influence des troubles neuro cognitifs sur les trajectoires d'évolution de la dépendance ce qui n'avait à ce jour pas encore été fait.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence de trajectoire d'évolution de l'IADL entre les « oldest old » et les sujets plus jeunes dans une population atteinte de maladie d'Alzheimer. Ces deux populations évoluent donc de la même façon, indépendamment des comorbidités ou du niveau cognitif.

Notre étude conduit à définir plus précisément les facteurs influençant l'autonomie chez les « oldest old ». Notamment, l'influence des comorbidités sur l'évolution de la dépendance chez les sujets très âgés. De même, les mécanismes physiopathologiques voire anatomopathologiques, doivent être étudiés afin d'identifier si des facteurs spécifiques propres aux sujets « oldest old » peuvent jouer un rôle. Enfin, l'influence du facteur mortalité et la sélection des patients « oldest old » par ce dernier, nécessite d'être davantage approfondis quant à son impact sur les trajectoires d'autonomie des « oldest old ».

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". J Psychiatr Res. nov 1975;12(3):189-98.
3. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. BMC Geriatr. déc 2015;15(1):107.
4. Kahle-Wroblewski K, Corrada MM, Li B, Kawas CH. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination for identifying dementia in the oldest-old: the 90+ study. J Am Geriatr Soc. févr 2007;55(2):284-9.
5. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1 déc 1994;44(12):2308-2308.
6. Dubois B. Pour une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer. Rev Neurol (Paris). juin 2012;168(6-7):467-8.
7. Miech RA, Breitner JCS, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. Neurology. 22 janv 2002;58(2):209-18.
8. Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, Chen Z, Katz M, Derby C, et al. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: results from the Bronx Aging Study. Neurology. 27 sept 2005;65(6):882-6.
9. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1 sept 1998;55(9):809.
10. Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 3 sept 2020]. p. 139-48. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128047668000091>
11. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. Ann Neurol. janv 2010;67(1):114-21.
12. Lucca U, Tettamanti M, Tiraboschi P, Logroscino G, Landi C, Sacco L, et al. Incidence of dementia in the oldest-old and its relationship with age: The Monzino 80-plus population-based study. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 27 nov 2019;
13. Mura T, Dartigues J-F, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050: Future numbers of dementia cases. Eur J Neurol. févr 2010;17(2):252-9.

14. Gussekloo J, de Craen AJM, Oduber C, van Boxtel MPJ, Westendorp RGJ. Sensory impairment and cognitive functioning in oldest-old subjects: the Leiden 85+ Study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. sept 2005;13(9):781-6.
15. Berlau DJ, Corrada MM, Peltz CB, Kawas CH. Disability in the oldest-old: incidence and risk factors in the 90+ study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. févr 2012;20(2):159-68.
16. Raftery AE, Li N, Sevcikova H, Gerland P, Heilig GK. Bayesian probabilistic population projections for all countries. *Proc Natl Acad Sci*. 28 août 2012;109(35):13915-21.
17. UN. World Population Ageing 2015. 2017.
18. Anderson RN, Arias E. The effect of revised populations on mortality statistics for the United States, 2000. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 5 juin 2003;51(9):1-24.
19. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist*. 1969;9(3_Part_1):179-86.
20. Manton KG, Corder L, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982-1994. *Proc Natl Acad Sci*. 18 mars 1997;94(6):2593-8.
21. de Rotrou J, Wu Y-H, Hugonot-Diener L, Thomas-Antérion C, Vidal J-S, Plichart M, et al. DAD-6: A 6-Item Version of the Disability Assessment for Dementia Scale Which May Differentiate Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment from Controls. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):210-8.
22. Herr M, Arvieu JJ, Robine JM, Ankri J. Health, frailty and disability after ninety: Results of an observational study in France. *Arch Gerontol Geriatr*. sept 2016;66:166-75.
23. Lechowski L, Harboun M, Dieudonné B, Hernandez K, Tortrat D, Forette B, et al. Caractéristiques cliniques des patients ambulatoires âgés de plus de 80 ans suivis pour une maladie d' Alzheimer. Étude française multicentrique prospective REAL.FR. *Rev Médecine Interne*. oct 2003;24:307s-13s.
24. Zeng Y, Feng Q, Hesketh T, Christensen K, Vaupel JW. Survival, disabilities in activities of daily living, and physical and cognitive functioning among the oldest-old in China: a cohort study. *The Lancet*. avr 2017;389(10079):1619-29.
25. Christensen K, Thinggaard M, Okuzuzyan A, Steenstrup T, Andersen-Ranberg K, Jeune B, et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *The Lancet*. nov 2013;382(9903):1507-13.
26. Berlau DJ, Corrada MM, Kawas C. The prevalence of disability in the oldest-old is high and continues to increase with age: findings from The 90+ Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. nov 2009;24(11):1217-25.
27. Dodge HH, Kadowaki T, Hayakawa T, Yamakawa M, Sekikawa A, Ueshima H. Cognitive Impairment as a Strong Predictor of Incident Disability in Specific ADL-IADL Tasks Among Community-Dwelling Elders: The Azuchi Study. *The Gerontologist*. 1 avr 2005;45(2):222-30.
28. Drewes YM, den Elzen WPJ, Mooijaart SP, de Craen AJM, Assendelft WJJ, Gussekloo J. The effect of cognitive impairment on the predictive value of multimorbidity for the increase in disability in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. mai 2011;40(3):352-7.

29. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open*. sept 2015;5(9):e008462.
30. van Houwelingen AH, Cameron ID, Gussekloo J, Putter H, Kurrle S, de Craen AJM, et al. Disability transitions in the oldest old in the general population. The Leiden 85-plus study. *AGE*. févr 2014;36(1):483-93.
31. Dai M, Roberto P, Tom S, Gentry E, Stuart B. Quantifying the Cost of Disability Transitions in Medicare. *J Aging Health*. août 2017;29(5):788-804.
32. Riffin C, Van Ness PH, Wolff JL, Fried T. Family and Other Unpaid Caregivers and Older Adults with and without Dementia and Disability. *J Am Geriatr Soc*. août 2017;65(8):1821-8.
33. Mendonça N, Granic A, Hill TR, Siervo M, Mathers JC, Kingston A, et al. Protein Intake and Disability Trajectories in Very Old Adults: The Newcastle 85+ Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(1):50-6.
34. Zimmer Z, Martin LG, Nagin DS, Jones BL. Modeling disability trajectories and mortality of the oldest-old in China. *Demography*. févr 2012;49(1):291-314.
35. Romoren TI, Blekeseaune M. Trajectories of Disability among the Oldest Old. *J Aging Health*. août 2003;15(3):548-66.
36. the MEMORA group, Dauphinot V, Moutet C, Rouch I, Verdurand M, Mouchoux C, et al. A multicenter cohort study to investigate the factors associated with functional autonomy change in patients with cognitive complaint or neurocognitive disorders: the MEMORA study protocol. *BMC Geriatr*. déc 2019;19(1):191.
37. Bolano D, Berchtold A, Bürge E. The Heterogeneity of Disability Trajectories in Later Life: Dynamics of Activities of Daily Living Performance Among Nursing Home Residents. *J Aging Health*. août 2019;31(7):1315-36.
38. Li LW. Predictors of ADL Disability Trajectories Among Low-Income Frail Elders in the Community. *Res Aging*. nov 2005;27(6):615-42.
39. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of Disability in the Last Year of Life. *N Engl J Med*. avr 2010;362(13):1173-80.
40. Lilamand M, Cesari M, Cantet C, Andrieu S. Relationship between brain amyloid deposition and instrumental activities of daily living in older individuals: two analyses from the MAPT study. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 juin 2019;17(2):211-20.
41. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of Cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer Disease: A Prospective Community Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1 sept 2001;58(9):853.

ANNEXES

TABLEAU 1 : Description des caractéristiques des patients

	Effectifs de patients dans l'échantillon	Effectifs IADL à la 1 ^{ère} visite		
	Total n= 1708	N=1504	IADL (moyenne (SD))	p-value
Age (moyenne)	80.89 (6.532)		4.23 (2.237)	
<85	N= 1168 (68.4%)	N=1112	4.41	<0.0001
>= 85	N= 540 (31.6%)	N=492	3.84	
Sexe				<0.0001
Homme	N= 607 (35.5%)	N=542	3.43	
Femme	N=1101 (64.5%)	N=962	4.67	
Statut marital à l'inclusion				<0.0001
Divorcé séparé ou veuf	N= 755 (44.2%)	N= 649	4.73(2.180)	
Marié ou en couple	N=953 (55.8%)	N=855	3.84 (2.204)	
Niveau d'éducation				
Aucun	N=213 (12.5%)	N=197	3.41 (2.296)	<0.0001
Primaire	N=614 (35.9%)	N=542	4.21 (2.121)	
Secondaire	N=601 (35.2%)	N= 523	4.44 (2.257)	
Tertiaire	N=280 (16.4%)	N=242	4.46 (2.256)	
Mode de vie à l'inclusion				<0.0001
A domicile avec époux ou femme	N=904 (52.9%)	N=808	3.84 (2.193)	
A domicile avec aidants	N= 86 (5%)	N= 82	3.37 (2.064)	
A domicile seul avec des aidants dans le voisinage.	N= 483 (28.3%)	N=422	4.83 (2.116)	
A domicile sans aidant dans le voisinage	N=147 (8.6%)	N=123	5.51 (2.050)	
Autre mode de vie	N=88 (5.2%)	N=69	3.75 (2.252)	
Stade diagnostic à l'inclusion				<0.0001
Troubles neurocognitifs majeurs	N= 874 (51.2%)	N= 788	3.55 (2.085)	
Troubles neurocognitifs légers	N= 418 (24.5%)	N= 352	5.29 (4.955)	
Plaintes mnésique subjective	N= 246 (14.4%)	N= 194	5.26 (2.154)	
Manquant	N=170 (10%)	N=170	3.96 (2.287)	
Stade diagnostic(final)				0.009
Troubles neurocognitifs majeurs	N= 1488 (87.1%)	N= 1316	4.03 (2.197)	
Troubles neurocognitifs légers	N=203 (11.9%)	N= 174	5.67 (2.010)	
Plainte mnésique subjective	N=17(1.0%)	N=14	5.14 (1.994)	
Diagnostic final				
Maladie d'Alzheimer	N= 1610 (94.3%)	N=1417	4.27 (2.220)	
Maladie d'Alzheimer avec composante vasculaire	N=81 (4.7%)	N=71	3.07 (2.301)	
Maladie d'Alzheimer avec autre pathologie associée	N= 17 (1%)	N=16	5.69 (1.702)	

**TABLEAU 2 : Modèles linéaires mixtes avec IADL, DAD6, MMS et NPI
comme variable dépendante.**

IADL	Source	Numérateur ddl	Dénominateur dill	F	P Value
	Classes d'âge (effet inter-sujets)	1	1699,123	46,23	<0.001
	Temps (effet intra-sujets)	4	1022,026	90,941	<0.001
	Age en catégoriel (2 classes)* Temps	4	1022,026	0,193	0,94
DAD6	Source	Numérateur ddl	Dénominateur dll	F	P value
	Classe d'âge (effet inter-sujet)	1	3246,233	44,398	P<0,001
	Temps (effet intra-sujet)	3	1324,823	81,284	P<0,001
	Age en catégoriel (2 classes)* Temps	3,000	782,284	0,230	0,995
MMSE	Source	Numérateur ddl	Dénominateur dll	F	P value
	Classe d'âge (effet inter-sujet)	1	4621,184	4,375	0,37
	Temps (effet intra sujet)	3	2298,137	40,911	0
	Age en catégoriel (2 classes)* Temps	3	1485,787	0,189	0,904
NPI	Source	Numérateur ddl	Dénominateur dll	F	P value
	Classes d'âge (effet inter-sujet)	1	2493,913	10,476	0,001
	Temps (effet intra-sujets)	2	1663,771	6,138	0,002
	Age en catégoriel (2 classes)* Temps	2	1083,707	0,112	0,894

TABLEAU 3 : Comparatif des moyennes des IADL, DAD6, MMSE et NPI au fil du temps (mesures successives) chez les plus et les moins de 85 ans.

	Age en catégoriel (2 classes)		Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%		P value	
						Borne inférieure	Borne supérieure		
IADL	<85	1	4,410	0,066	1 706,000	4,281	4,539	P=0.94	
		2	3,565	0,065	1 706,000	3,438	3,692		
		3	3,176	0,079	1 106,000	3,021	3,331		
		4	2,801	0,095	681,000	2,615	2,987		
		5	2,526	0,118	375,000	2,294	2,759		
	≥85	1	3,837	0,097	1 706,000	3,647	4,027		
		2	3,004	0,095	1 706,000	2,817	3,191		
		3	2,706	0,117	1 106,000	2,476	2,936		
		4	2,294	0,147	681,000	2,005	2,582		
		5	2,141	0,208	375,000	1,732	2,551		
DAD6	Age en catégoriel (2 classes d'âge)		Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%			
						Borne inférieure	Borne supérieure		
	<85	1	7,790	0,194	1193	7,410	8,170	P=0.995	
		2	5,835	0,181	1193	5,479	6,190		
		3	4,526	0,225	608	4,083	4,968		
		4	4,025	0,286	309	3,462	4,589		
	≥85	1	6,481	0,292	1193	5,909	7,053		
		2	4,481	0,273	1193	3,946	5,016		
		3	3,308	0,345	608	2,629	3,986		
		4	2,753	0,517	309,000	1,736	3,771		
MMSE	Age en catégoriel (2 classes)		Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%			
						Borne inférieure	Borne supérieure		
	<85	1	19,707	0,171	1 485,000	19,371	20,042	P=0.904	
		2	18,419	0,187	1 485,000	18,051	18,786		
		3	17,592	0,219	1 052,000	17,162	18,022		
		4	17,189	0,268	642,000	16,662	17,715		
	≥85	1	19,243	0,250	1 485,000	18,752	19,733		
		2	17,987	0,274	1 485,000	17,45	18,525		
		3	17,212	0,335	1 052,000	16,555	17,869		
		4	17,163	0,444	642,000	16,291	18,035		
NPI	Age en catégoriel (2 classes)		Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%			
						Borne inférieure	Borne supérieure		
	<85	1	21,877	0,643	1 000,000	20,614	23,139	P=0.894	
		2	23,828	0,681	1 000,000	22,492	25,163		
		3	25,323	0,988	511	23,383	27,264		
	≥85	1	19,77	0,973	1 000,000	17,862	21,679		
		2	20,918	1,029	1 000,000	18,899	22,937		
3		22,811	1,551	511,000	19,763	25,859			

TABLEAU 4 : Comparaison des moyennes d'IADL, DAD6, MMSE et NPI successifs en fonction de l'âge

IADL	<i>Age en catégoriel (2 classes)</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Erreur standard</i>	<i>ddl</i>	Intervalle de confiance 95%		
					Borne inférieure	Borne supérieure	
	<85	3,302	0,038	2656,896	3,228	3,377	<0.001
	>=85	2,775	0,055	4452,605	2,667	2,884	
DAD6	<i>Age en catégoriel (2 classes)</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Erreur standard</i>	<i>ddl</i>	Intervalle de confiance 95%		
					Borne inférieure	Borne supérieure	
	<85	5,547	0,111	1815,243	5,329	5,765	<0.001
	>=85	4,246	0,169	2764,517	3,915	4,578	
MMSE	<i>Age en catégoriel (2 classes)</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Erreur standard</i>	<i>ddl</i>	Intervalle de confiance 95%		
					Borne inférieure	Borne supérieure	
	<85	18,240	0,106	3495,434	18,033	18,447	P=0.37
	>=85	17,858	0,156	4413,273	17,551	18,164	
NPI	<i>Age en catégoriel (2 classes)</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Erreur standard</i>	<i>ddl</i>	Intervalle de confiance 95%		
					Borne inférieure	Borne supérieure	
	<85	23,670	0,445	1883,69	22,798	24,542	P=0.001
	>=85	21,180	0,660	2391,653	19,886	22,474	

TABLEAU 5 : Evolution de IADL, DAD6, MMSE, NPI aux différentes mesures successives chez les « Oldest Old » (+ de 85 ans)

	Temps	Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieure	
IADL	1	4,132	0,056	1817,142	4,023	4,241	P< 0.001
	2	3,291	0,055	1818,803	3,183	3,398	
	3	2,93	0,067	1164,774	2,8	3,061	
	4	2,543	0,081	713,949	2,385	2,702	
	5	2,297	0,104	393,554	2,093	2,502	
	Temps	Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieure	
DAD6	1	7,137	0,166	1283,373	6,812	7,462	P<0.001
	2	5,168	0,156	1289,058	4,863	5,473	
	3	3,900	0,193	650,209	3,522	4,278	
	4	3,382	0,256	333,913	2,879	3,884	
	Temps	Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieure	
MMSE	1	19,49	0,145	1588,71	19,205	19,774	P<0.002
	2	18,212	0,158	1580,254	17,902	18,522	
	3	17,402	0,187	1119,506	17,035	17,768	
	4	17,093	0,233	681,946	16,635	17,551	
	Temps	Moyenne	Erreur standard	ddl	Intervalle de confiance 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieure	
NPI	1	20,748	0,557	1087,189	19,655	21,842	P<0.001
	2	22,455	0,587	1084,924	21,303	23,607	
	3	24,072	0,848	544,374	22,405	25,738	

TABLEAU 6 : Modèles Mixtes résultats IADL stratifiés par stades diagnostics

Stades diagnostic		Numérateur ddl	Dénominateur ddl	F	Sig.
Major neurocognitive disorders	Constante	1	1269,282	4247,806	0,000
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	1269,282	12,049	,001
	Temps	4	720,380	35,194	,000
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	4	720,380	,747	,560
Mild neurocognitive disorders	Constante	1	128,622	1348,095	,000
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	128,622	12,083	,001
	Temps	4	104,187	11,559	,000
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	4	104,187	2,097	,086
Others cases	Constante	1	240,738	998,009	,000
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	240,738	5,338	,022
	Temps	4	149,098	11,831	,000
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	4	149,098	,710	,586
Subjective cognitive complaint	Constante	1	2,093	44,862	,019
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	8,063	,009	,926
	Temps	4		,542	
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	3	10,728	1,113	,386

TABLEAU 7 : Modèles Mixtes résultats stratifiés par groupe de MMSE

Groupe MMS		Numérateur ddl	Dénominateur dll	F	Sig.
Missing	Constante	1	441,322	895,612	,000
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	441,322	17,076	,000
	Temps	4	229,649	15,909	,000
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	4	229,649	,262	,902
<24	Constante	1	1185,621	5159,036	0,000
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	1185,621	15,412	,000
	Temps	4	706,668	54,253	,000
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	4	706,668	,784	,536
>=24	Constante	1	74,633	857,761	,000
	Age en catégoriel (2 catégories)	1	74,633	,147	,702
	Temps	4	75,265	9,635	,000
	Age en catégoriel (2 catégories) * Temps	4	75,265	2,217	,075

TABLEAU 8 : Répartition des comorbidités par classe d'âge

		Total	Classes d'âge		Classes d'âge		p-value
			<85	>=85	<85	>=85	
		<i>n</i>	<i>n (% par rapport au total)</i>		<i>n (% par rapport à la classes d'âge)</i>		
	1708 (100%)						
COMORBIDITES		1421 (83,2%)	960 (56,2%)	461 (27,0%)	960 (56,2%)	461 (27,0%)	
	Missing	287 (16,8%)	208 (12,2%)	79 (4,6%)	208 (12,2%)	79 (4,6%)	
Anémie							
	non	1389	941 (66,2%)	448 (31,5%)	941 (98,0%)	448 (97,2%)	0,317
	oui	32	19 (1,3%)	13 (0,9%)	19 (2,0%)	13 (2,8%)	
Cancer							
	non	1191	815 (57,4%)	376 (26,5%)	815 (84,9%)	376 (81,6%)	0,110
	oui	230	145 (10,2%)	85 (6,0%)	145 (15,1%)	85 (18,4%)	
Dénutrition							
	non	1414	957 (67,3%)	457 (32,2%)	957 (99,7%)	457 (99,1%)	0,162
	oui	7	3 (0,2%)	4 (0,3%)	3 (0,3%)	4 (0,9%)	
Endocrinologie							
	non	1218	826 (58,1%)	392 (27,6%)	826 (86,0%)	392 (85,0%)	0,611
	oui	203	134 (9,6%)	69 (4,9%)	134 (14,0%)	69 (15,0%)	
FDR CV							
	non	485	340 (23,9%)	145 (10,2%)	340 (35,4%)	145 (31,5%)	0,140
	oui	936	620 (43,6%)	316 (22,2%)	620 (64,6%)	316 (68,5%)	
Maladies cardiovasculaires liées à l'athérome							
	non	1191	815 (57,4%)	376 (26,5%)	815 (84,9%)	376 (81,6%)	0,110
	oui	230	145 (10,2%)	85 (6,0%)	145 (15,1%)	85 (18,4%)	
Maladies systémiques							
	non	1370	922 (64,9%)	448 (31,5%)	922 (96,0%)	448 (97,2%)	0,280
	oui	51	38 (2,7%)	13 (0,9%)	38 (4,0%)	13 (2,8%)	
Pathologies aiguës							
	non	1394	940 (66,2%)	454 (31,9%)	940 (97,9%)	454 (98,5%)	0,465
	oui	27	20 (1,4%)	7 (0,5%)	20 (2,1%)	7 (1,5%)	
Pathologies cardiaques							
	non	1125	781 (55,0%)	344 (24,2%)	781 (81,4%)	344 (74,6%)	0,003
	oui	296	179 (12,6%)	117 (8,2%)	179 (18,6%)	117 (25,4%)	
Pathologies digestives							
	non	1110	759 (53,4%)	351 (24,7%)	759 (79,1%)	351 (76,1%)	0,212
	oui	311	201 (14,1%)	110 (7,7%)	201 (20,9%)	110 (23,9%)	
Pathologies neurologiques							
	non	1258	845 (59,5%)	413 (29,1%)	845 (88,0%)	413 (89,6%)	0,385
	oui	163	115 (8,1%)	48 (3,4%)	115 (12,0%)	48 (10,4%)	
Pathologies psychiatriques							
	non	1206	809 (56,9%)	397 (27,9%)	809 (84,3%)	397 (86,1%)	0,363
	oui	215	151 (10,6%)	64 (4,5%)	151 (15,7%)	64 (13,9%)	
Pathologies vasculaires							
	non	1138	778 (54,8%)	360 (25,3%)	778 (81,0%)	360 (78,1%)	0,192
	oui	283	182 (12,8%)	101 (7,1%)	182 (19,0%)	101 (21,9%)	
Pneumo							
	non	1278	851 (59,9%)	427 (30,0%)	851 (88,6%)	427 (92,6%)	0,020

	oui	143	109 (7,7%)	34 (2,4%)	109 (11,4%)	34 (7,4%)	
Troubles locomoteurs	non	733	527 (37,1%)	206 (14,5%)	527 (54,9%)	206 (44,7%)	0,000
	oui	688	433 (30,5%)	255 (17,9%)	433 (45,1%)	255 (55,3%)	
Troubles neuro cognitifs	non	1301	878 (61,8%)	423 (29,8%)	878 (91,5%)	423 (91,8%)	0,850
	oui	120	82 (5,8%)	38 (2,7%)	82 (8,5%)	38 (8,2%)	
Uro/néphro	non	1338	908 (63,9%)	430 (30,3%)	908 (94,6%)	430 (93,3%)	0,325
	oui	83	52 (3,7%)	31 (2,2%)	52 (5,4%)	31 (6,7%)	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

LETCHIMY Laurys

Influence du Grand Age sur l'évolution de la dépendance dans la Maladie d'Alzheimer

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecin Spécialisée

NUMERO D'IDENTIFICATION 2020ANTI0612

MOTS CLEFS : DEPENDANCE, AUTONOMIE, OLDEST OLD, TRAJECTOIRE, EVOLUTION, MALADIE D'ALZHEIMER

Abstract :

Introduction : La dépendance est un véritable enjeu de santé publique particulièrement chez les patients les plus âgés « oldest old » qui constituent la portion la plus rapidement progressive de la population mondiale. Les troubles neurocognitifs, notamment la maladie d'Alzheimer, sont des facteurs connus comme influençant l'évolution de l'autonomie et son incidence. L'étude des trajectoires d'évolution d'autonomie dans la littérature montre une évolution très hétérogène. Très peu d'auteurs se sont intéressés au profil d'évolution de l'autonomie via l'IADL chez les « oldest old » en comparaison à des sujets âgés plus jeunes.

Matériel et Méthode : Etude observationnelle, longitudinale, prospective à partir de la cohorte MEMORA, cohorte multicentrique. Inclusion de patients atteints de maladie d'Alzheimer en dernier diagnostic, venant consulter en consultation mémoire. Suivi des sujets par recueil successifs de données longitudinales IADL, DAD 6, critères principaux de jugement et MMSE, NPI critères de jugement secondaire. Différence de trajectoires des critères de jugement principaux entre les patients âgés de plus de 85 ans et ceux de moins de 85 ans testée par un modèle linéaire mixte.

Résultat : Pas de différence significative dans les trajectoires d'évolution de l'IADL, de la DAD6, du MMSE et du NPI mis en évidence par le modèle mixte (respectivement $p=0.942$, $p=0.995$; $p=0.904$; $p=0.894$). Les résultats sont les mêmes après stratification sur le stade de MMSE et le stade diagnostic. Différence significative des moyennes des scores successifs d'IADL de DAD6 et de NPI entre les deux groupes d'âge ($p<0.01$). Différence statistiquement significative mais avec une significativité clinique limitée des moyennes successives de MMSE au fil du temps du fait du chevauchement des intervalles de confiance ($p<0.01$).

Discussion : Les « oldest old » et les sujets de moins de 85 ans ont la même trajectoire d'évolution. Cela montre une absence d'accélération ou de ralentissement dans l'évolution de l'autonomie et neurocognitive chez les « oldest old » et les sujets plus jeunes. Se pose la question de la sélection des sujets « oldest old » via leur mortalité. Celle-ci serait un facteur sélectionnant des sujets « oldest old » avec un profil d'autonomie plus proche de celui des sujets plus jeunes. Les « oldest old » sont moins comorbides que les moins de 85 ans dans notre étude. Les comorbidités seraient peut-être un facteur influençant une trajectoire différente chez les « oldest old » non observée dans notre étude de par la sélection d'une population ayant un état de santé meilleur, permettant donc un suivi médical adapté.

JURY :

	Président : M. KROLAK-SAMON Pierre	Professeur Président
	Juges : M BONNEFOY Marc	Professeur
	M TABUE TEGUO Maturin	Professeur
	Mme COSTE Marie Hélène	Directrice de thèse
