
Déficience intellectuelle et vieillissement

L'espérance de vie des personnes atteintes d'une déficience intellectuelle (DI) a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Or, la fréquence des problèmes de santé, avec leur retentissement psychologique et social, augmente aussi avec l'âge. La prévalence des démences est élevée dans cette population, en particulier chez les adultes porteurs de trisomie 21. La connaissance de leurs comorbidités spécifiques et leur prise en charge adaptée sont indispensables pour maintenir chez ces patients qualité de vie et bien-être (Oliver et coll., 2008).

Le vieillissement des patients porteurs de trisomie 21 est le plus largement rapporté dans la littérature, la trisomie 21 (*Down Syndrome*) étant l'étiologie d'origine génétique la plus fréquente de DI. Pour la plupart des autres étiologies (syndrome de l'X fragile, syndrome de Prader-Willi, syndrome de Williams, etc.), il existe peu d'observations ou d'études cliniques des pathologies liées à l'âge (Janicki et coll., 2008).

D'une manière générale, il existe peu de recommandations quant au suivi spécifique des patients porteurs de déficience intellectuelle au cours de leur vieillissement. Leurs pathologies sont diagnostiquées et traitées avec retard, le plus souvent de manière isolée sans prise en charge globale, entraînant des sur-handicaps. L'entourage éducatif et soignant de ces patients doit être formé à reconnaître leurs symptômes, souvent manifestés par des troubles psycho-comportementaux (Glasson et coll., 2013).

Aspects cliniques du vieillissement des patients atteints de déficience intellectuelle

Toutes déficiences intellectuelles

L'étude Pomona-II a recueilli des données provenant de 14 pays européens (Autriche, Belgique, Finlande, France, Allemagne, Irlande, Italie, Lituanie, Pays-Bas, Norvège, Roumanie, Slovénie, Espagne, Royaume-Uni) à partir de l'observation de 1 253 patients atteints de DI, dont 301 âgés de plus de

55 ans. Ces sujets vivaient majoritairement en institution et présentaient comme principales comorbidités liées à l'âge : cataracte, hypoacousie, diabète, hypertension, arthrose et ostéoporose (Haveman et coll., 2011).

Trisomie 21

L'espérance de vie des personnes porteuses de trisomie 21 est passée d'une douzaine d'années dans les années cinquante à une soixantaine d'années aujourd'hui, grâce à la prise en charge chirurgicale précoce des cardiopathies congénitales (Hijii et coll., 1997 ; Bittles et Glasson, 2004).

Chez ces patients, le vieillissement survient prématurément, en lien avec une augmentation chronique des protéines de l'inflammation et du stress oxydant (Carmeli et coll., 2012). Par exemple, la ménopause est observée 4 à 6 ans plus tôt chez les femmes trisomiques 21, soit un âge moyen d'environ 46 ans. Parfois, elle intervient avant l'âge de 40 ans. Une ménopause précoce est associée à un risque accru de démence de type Alzheimer (Esbensen, 2010).

La prévalence des troubles visuels est plus élevée chez les patients âgés porteurs de trisomie 21 que dans la population générale et chez les patients atteints d'une autre cause de déficience intellectuelle (Janicki et Jacobson, 1986). Il s'agit de cataracte (sénile et non congénitale dans ce cas), de strabisme, de troubles de la réfraction, de kératocône, nécessitant un suivi ophtalmologique régulier. Van Allen et coll. retrouvent 33 % de cas de cataracte chez des adultes trisomiques 21 âgés de moins de 50 ans et 65 % chez ceux âgés de plus de 50 ans (van Allen et coll., 1999).

Les déficiences auditives sont aussi plus fréquentes chez ces patients, touchant jusqu'à 70 % d'entre eux après 40 ans. Elles sont souvent retrouvées chez ceux ayant développé une démence (McCarron et coll., 2005). Bien que fréquentes, peu sont identifiées et traitées. Ce sont majoritairement des surdités de perception ou mixtes. Les antécédents d'otite moyenne voire de cholestéatome font partie des étiologies probables (Van Buggenhout et coll., 1999).

Les adultes trisomiques 21 ont un risque élevé de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), favorisé par l'hypotonie des voies aériennes supérieures, la glossoptose, l'obésité et l'âge (Resta et coll., 2003). Parmi les enfants porteurs de trisomie 21, 55 % présentaient un SAOS dans l'étude de De Miguel-Diez et coll. (2003) et 90 % des adultes dans l'étude de Trois et coll. (2009). Les apnées du sommeil entraînent chez ces patients une somnolence diurne et une altération des fonctions cognitives.

Les patients trisomiques 21 âgés peuvent présenter une forme d'épilepsie myoclonique progressive, caractérisée par un syndrome démentiel précédant l'apparition de secousses myocloniques au réveil et évoluant vers une épilepsie généralisée tonico-clonique, favorisée par certains gènes présents sur le chromosome 21, comme celui de la cystatine B (d'Orsi et Specchio, 2014). L'épilepsie est plus fréquente chez les patients porteurs de trisomie 21 que dans la population générale, mais moins fréquente que dans la population des patients présentant une déficience intellectuelle en général. Sa fréquence augmente avec l'âge et chez les sujets présentant une démence : 8 % chez les adolescents et les jeunes adultes, 28 % chez les seniors de plus de 50 ans (McDermott et coll., 2005).

Les personnes âgées trisomiques 21 souffrent également davantage d'ostéoporose (ménopause précoce, faible tonus musculaire, sédentarité, insuffisance en vitamine D) (Center et coll., 1998), d'arthrose (atteinte dégénérative précoce des articulations) (van Allen et coll., 1999) et de goutte (hyperuricémies fréquentes, dont le dosage doit être surveillé) (Dacre et Huskisson, 1988). Les pathologies de la thyroïde sont également fréquemment rencontrées. Selon les études, jusqu'à 40 % auraient une fonction thyroïdienne anormale, principalement des hypothyroïdies d'origine auto-immune (Dinani et Carpenter, 1990). Ce taux élevé d'anomalies de la fonction thyroïdienne chez les trisomiques 21 doit faire pratiquer des dosages hormonaux systématiques et réguliers dans cette population, au minimum tous les 5 ans (Prasher et Gomez, 2007).

A contrario, certaines conditions semblent moins fréquentes chez les sujets trisomiques 21 âgés : les cancers solides (Satge et coll., 1998), l'hypertension artérielle (la pression artérielle est plus basse que dans la population générale), les pathologies cérébro-vasculaires.

Syndrome de l'X fragile

Les individus présentant une prémutation de l'X fragile, soit une expansion répétée du trinuécléotide CGG (55 à 200 répétitions) sur la chaîne de permutation du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*), et non atteints par le syndrome de l'X fragile, peuvent développer une maladie neurodégénérative caractérisée par un tremblement intentionnel et une ataxie de la marche débutant tardivement entre 50 et 70 ans (FXTAS pour *Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome*). La pathologie touche principalement les hommes. La gravité des signes cliniques et neuropathologiques est liée à l'étendue de l'expansion CGG (Jacquemont et coll., 2004).

La description du FXTAS accroît la nécessité d'études sur le vieillissement dans le syndrome de l'X fragile.

Utari et coll. (2010) ont observé dans une population de 62 patients présentant la mutation complète pour le syndrome de l'X fragile et âgés de 40 à 71 ans les comorbidités suivantes : mouvements anormaux (38,6 %), épilepsie (22,7 %), troubles gastro-intestinaux (31,8 %), obésité (28,8 %), pathologies cardiovasculaires (29,5 %). Tous les patients présentant des symptômes parkinsoniens avaient été traités de longue date par antipsychotiques. Un déclin cognitif était fréquemment associé. Le tremblement parkinsonien et les troubles de l'équilibre pourraient être exacerbés chez ces patients par la perte en cellules de Purkinje du cervelet (observée à l'examen neuropathologique). L'épilepsie était soit présente depuis l'enfance, soit d'apparition tardive suggérant un deuxième pic d'incidence avec le vieillissement chez ces patients. L'obésité était favorisée par la sédentarité et les thérapeutiques antipsychotiques, notamment atypiques, orexigènes (la moitié des patients recevait des psychotropes). Sur un plan cardiovasculaire, les troubles observés étaient soit des troubles du rythme favorisés par un prolapsus mitral, fréquent chez les sujets atteints du syndrome de l'X fragile, soit une hypertension artérielle, impliquant une surveillance régulière de la pression artérielle (Utari et coll., 2010).

Autres syndromes

Peu d'observations ont été rapportées dans la littérature à ce jour.

L'étude longitudinale de Halbach et coll. (2013) sur 5 ans d'un groupe de 53 femmes atteintes du syndrome de Rett a mis en évidence un état général conservé, une détérioration lente et progressive des fonctions motrices alors que les fonctions cognitives étaient stables. Les patients atteints du syndrome de Williams-Beuren présenteraient à l'âge adulte des signes de vieillissement prématuré : cheveux grisonnants, diverticulose colique, diabète, hypertension artérielle, surdité de perception (Poher et Morris, 2007). Ils montreraient également une atteinte précoce de la mémoire épisodique tandis que leurs capacités d'adaptation se développeraient encore (Devenny et coll., 2004 ; Elison et coll., 2010). Parmi les individus atteints de paralysie cérébrale, 30 % ont une déficience intellectuelle associée. Chez ces patients, l'incidence des douleurs secondaires aux troubles musculosquelettiques est élevée, leur prise en charge doit être continue (Blair et coll., 2001). Dans le cas du syndrome de Cornelia de Lange, la complication la plus souvent rencontrée chez les sujets les plus âgés est le reflux gastro-œsophagien (Kline et coll., 2007). Chez les adultes atteints d'un syndrome de Prader-Willi,

l'hyperphagie est responsable d'une obésité avec ses complications (diabète, SAOS, etc.). Un contrôle strict du poids en association au traitement par hormone de croissance permettrait de limiter les comorbidités liées à l'âge chez ces patients (Sinnema et coll., 2011).

Il s'agit essentiellement d'observations isolées et effectuées sur un petit nombre d'individus. Elles doivent être confirmées. Un des obstacles majeurs à la recherche sur le vieillissement des patients déficients intellectuels est en effet l'absence de diagnostic étiologique pour nombre d'entre eux, d'autant plus s'il s'agit d'un syndrome rare. Ces patients devraient bénéficier d'une exploration diagnostique tardive, notamment génétique, possible aujourd'hui grâce aux progrès techniques (Dykens, 2013).

Aspects cognitifs du vieillissement des patients atteints de déficience intellectuelle

Une préoccupation centrale du vieillissement des sujets atteints de déficience intellectuelle est le risque de démence, en particulier d'origine neurodégénérative. Les critères diagnostiques sont les mêmes que pour la population générale. On utilise ceux du DSM-IV (Strydom et coll., 2007). Un syndrome démentiel est défini par le déficit d'au moins deux fonctions cognitives dont celle de la mémoire et un retentissement sur les actes de la vie quotidienne, d'évolution progressive.

Passés 40 ans, toutes les personnes porteuses de trisomie 21 présentent des lésions neuropathologiques de type Alzheimer, c'est-à-dire des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires (Mann, 1988). La trisomie 21 implique la surexpression du gène de l'APP (*Amyloid Protein Precursor*) situé sur le chromosome 21 et donc la surproduction de peptide amyloïde, considéré comme à l'origine de la cascade d'évènements cellulaires et moléculaires conduisant à la neurodégénérescence au cours de la maladie d'Alzheimer (Hardy, 2006). Cependant, tous les patients trisomiques 21 ne développeront pas une démence, ce qui impliquerait l'existence de facteurs protecteurs pour certains d'entre eux, qui restent à identifier (Head et coll., 2012). La prévalence augmente avec l'âge des sujets : 9 % pour la tranche d'âge 45-49 ans ; 17,7 % entre 50 et 54 ans ; 32,1 % entre 55 et 59 ans (Coppus et coll., 2006).

Le lien entre trisomie 21 et maladie d'Alzheimer est bien établi et largement étudié, mais on sait peu sur le risque de démence chez les patients atteints d'une déficience intellectuelle autre que la trisomie 21. Il semble également plus élevé dans cette population. Strydom et coll. ont évalué 222 patients atteints de déficience intellectuelle âgés de 60 ans et plus avec un suivi

longitudinal à 3 ans. Un diagnostic de démence a été porté pour 15,7 % d'entre eux, soit une incidence 5 fois supérieure à celle de la population générale (Strydom et coll., 2013).

Le diagnostic de démence chez les patients déficients intellectuels est difficile du fait d'une altération cognitive préexistante. Le niveau initial de déficience intellectuelle est très variable d'un individu à l'autre et souvent inconnu alors qu'il est essentiel au diagnostic (Nieuwenhuis-Mark, 2009). Les symptômes liés à un déclin cognitif peuvent être attribués par erreur à la DI, retardant le diagnostic. À l'opposé, un déclin cognitif peut être associé à des pathologies curables (SAOS, carences sensorielles) qui doivent être identifiées et traitées (Berney, 2009). La réalisation d'une imagerie cérébrale est nécessaire, au minimum pour l'exclusion des diagnostics différentiels (processus expansif intracrânien, hématome sous-dural, etc.).

Il existe une corrélation négative franche entre le niveau d'autonomie pour les activités de vie quotidienne (ADL pour *Activities of Daily Living*) et l'existence d'une démence chez les patients déficients intellectuels âgés (Lin et coll., 2014a). Des modifications du comportement et de la personnalité sont souvent observées. Les troubles sont soit de type productif (irritabilité, agressivité), conduisant plus souvent l'entourage à consulter, soit de type non productif (ralentissement, apathie, perte d'intérêt) (Adams et coll., 2008 ; Urv et coll., 2008). Ils sont souvent associés à une atteinte des fonctions exécutives (Ball et coll., 2008).

Une évaluation neuropsychologique combinant questionnaires à destination des aidants et tests de performance à destination des patients semble la plus adaptée (Silverman et coll., 2004). On peut citer comme outils de dépistage : DSDS (*Dementia Scale for Down Syndrome*) (Gedye, 1995), DMR (*Dementia questionnaire for persons with Mental Retardation*) (Evenhuis, 1996), et plus récemment DSQIID (*Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities*), avec une spécificité et une sensibilité chez les patients trisomiques 21 respectivement de 97 % et de 92 % (Deb et coll., 2007). Le MMSE (*Mini Mental State Examination*) (Folstein et coll., 1975) très utilisé pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer dans la population générale n'est pas adapté à la déficience intellectuelle dont le niveau est très variable d'un individu à l'autre (Deb et coll., 1999). Les batteries de tests neuropsychologiques sont destinées au diagnostic dans les consultations spécialisées, au suivi de cohortes et aux études cliniques. Il est nécessaire de développer des méthodes d'évaluation standardisées (Strydom, 2009). Dans le cas de la trisomie 21, CAMDEX-DS (*Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly for adults with Down Syndrome*) (Ball et coll., 2006) et CAMCOG-DS (*Cambridge Cognitive Examination*) (Hon et coll., 1999) ont été choisies pour

la réalisation d'études multicentriques. De larges études sont également nécessaires pour démontrer l'efficacité des thérapeutiques anti-Alzheimer dans cette population.

Conséquences pour la prise en charge médico-sociale

La population des patients déficients intellectuels, en particulier trisomiques 21, a été largement encouragée à vivre de manière normalisée au sein de la population générale. Cette politique a eu comme conséquence un nombre réduit de professionnels formés à l'accompagnement spécifique de ces patients, principalement à l'âge adulte et au cours de leur vieillissement, certains continuant à bénéficier d'un suivi pédiatrique (Dovey et Webb, 2000). Les médecins gériatres ont ici un rôle important à jouer car ils sont formés au dépistage, à la surveillance et au traitement des pathologies responsables de sur-handicaps et de mortalité prématurée (Torr et coll., 2010).

Les patients déficients intellectuels adultes devraient bénéficier de consultations médicales annuelles, permettant de réévaluer les traitements, de dépister les principales comorbidités, de diagnostiquer de nouvelles pathologies (Tracy, 2011). La polyopathie (deux pathologies chroniques et plus) concerne près de 80 % d'entre eux (Hermans et Evenhuis, 2014). La polyopathie est associée à une augmentation des troubles dépressifs et anxieux, et à la perte d'autonomie (Hermans et Evenhuis, 2013). C'est une des définitions de la fragilité. Il y a autant de personnes fragiles dans la population de patients déficients intellectuels après 50 ans que dans la population générale après 75 ans (Evenhuis et coll., 2012).

Des progrès doivent être faits dans le domaine de la prévention primaire, notamment pour les facteurs de risque cardiovasculaires. La plupart des sujets déficients intellectuels vieillissants ne pratiquent aucune activité physique, ni ne suivent les règles diététiques d'une alimentation équilibrée. Ils sont fréquemment en surpoids (70 %), et présentent plus souvent une dyslipidémie voire un diabète (de Winter et coll., 2009 ; Dixon-Ibarra et coll., 2013). Ils doivent aussi bénéficier du dépistage des cancers (cancer du sein, cancer colique) comme c'est le cas dans la population générale.

Les patients déficients intellectuels avançant en âge sont confrontés au vieillissement et à la fin de vie de leurs parents. Ils ont comme préoccupations le risque de solitude, leurs conditions de vie futures (aspects légaux et financiers, autodétermination, institutionnalisation). Pour pouvoir respecter leurs besoins et leurs désirs, les décisions relatives à leur prise en charge doivent être suffisamment anticipées (Hole, 2013). À l'inverse, les aidants familiaux

de ces patients ont un risque élevé de dépression. Les besoins des familles en termes d'aides techniques et professionnelles doivent être régulièrement évalués (Lin et coll., 2014b). Pour les patients pris en charge en institution, l'entourage doit être formé et préparé à passer d'un rôle éducatif à un rôle d'aidant.

L'isolement, la perte d'autonomie, le déclin de la santé tant physique que mentale rendent les patients déficients intellectuels âgés plus vulnérables vis-à-vis des abus, de la négligence voire de la maltraitance. Les professionnels doivent être formés à détecter ces situations chez des patients qui sont dans l'incapacité de les signaler eux-mêmes (Strasser et coll., 2012).

Les professionnels doivent être également formés à l'accompagnement de la fin de vie, une dimension peu reconnue de leur travail (Todd, 2013).

En conclusion, les patients atteints de déficience intellectuelle présentent avec l'avancée en âge des comorbidités spécifiques à l'histoire naturelle de la pathologie responsable de leur handicap. Les pathologies liées à l'âge les plus souvent rencontrées dans cette population sont l'hypothyroïdie, l'obésité, l'épilepsie, les carences sensorielles, la démence. La prise en charge de ces patients fait appel à des équipes multidisciplinaires impliquant un gériatre. Elle prend en compte l'étiologie de la déficience intellectuelle et nécessite une évaluation de référence de la déficience intellectuelle à l'âge adulte, un suivi médical adapté et régulier pour prévenir, dépister et traiter les comorbidités, la formation et l'accompagnement de l'entourage familial et éducatif.

Anne-Sophie Rebillat

Gériatre, Institut Jérôme Lejeune, Paris

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS D, OLIVER C, KALSY S, PETERS S, BROQUARD, et coll. Behavioural characteristics associated with dementia assessment referrals in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2008, **52** : 358-368

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., DSM-IV. American Psychiatric Association, 1994

BALL SL, HOLLAND AJ, HON J, HUPPERT FA, TREPPNER P, WATSON PC. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 661-673

BALL SL, HOLLAND AJ, TREPPNER P, WATSON PC, HUPPERT FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Br J Clin Psychol* 2008, **47** : 1-29

BERNEY T. Ageing in Down syndrome. *In: Developmental disability and ageing.* O'BRIEN G, ROSENBLOOM L (Eds). Mac Keith Press, London NW3 5RN England, 2009 : 31-38

BITTLES AH, GLASSON EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2004, **46** : 282-286

BLAIR E, WATSON L, BADAWIN, STANLEY FJ. Life expectancy among people with cerebral palsy in Western Australia. *Dev Med Child Neurol* 2001, **43** : 508-515

CARMELI E, IMAM B, BACHAR A, MERRICK J. Inflammation and oxidative stress as biomarkers of premature aging in persons with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2012, **33** : 369-375

CENTER J, BEANGE H, MCELDOFF A. People with mental retardation have an increased prevalence of osteoporosis: a population study. *Am J Ment Retard* 1998, **103** : 19-28

COPPUS A, EVENHUIS H, VERBERNE GJ, VISSER F, VAN GOOL P, et coll. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2006, **50** : 768-777

DACRE JE, HUSKISSON EC. Arthritis in Down's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1988, **47** : 254-255

DEB S, BRAGANZA J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1999, **43** : 400-407

DEB S, HARE M, PRIOR L, BHAUMIK S. Dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *Br J Psychiatry* 2007, **190** : 440-444

DE MIGUEL-DIEZ J, VILLA-ASENSI JR, ALVAREZ-SALA JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. *Sleep* 2003, **26** : 1006-1009

DEVENNY DA, KRINSKY-MCHALE SJ, KITTLER PM, FLORY M, JENKINS E, BROWN WT. Age-associated memory changes in adults with williams syndrome. *Dev Neuropsychol* 2004, **26** : 691-706

DE WINTER CF, MAGILSEN KW, VAN ALFEN JC, PENNING C, EVENHUIS HM. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil* 2009, **114** : 427-436

DINANI S, CARPENTER S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Ment Defic Res* 1990, **34** : 187-193

DIXON-IBARRA A, LEE M, DUGALA A. Physical activity and sedentary behavior in older adults with intellectual disabilities: a comparative study. *Adapt Phys Activ Q* 2013, **30** : 1-19

D'ORSI G, SPECCHIO LM. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol* 2014, **261** : 1584-1597

DOVEY S, WEBB OJ. General practitioners' perception of their role in care for people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000, **44** : 553-561

DYKENS EM. Aging in rare intellectual disability syndromes. *Dev Disabil Res Rev* 2013, **18** : 75-83

ELISON S, STINTON C, HOWLIN P. Health and social outcomes in adults with Williams syndrome: findings from cross-sectional and longitudinal cohorts. *Res Dev Disabil* 2010, **31** : 587-599

ESBENSEN AJ. Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 2010, **39** : 107-126

EVENHUIS HM. Further evaluation of the Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation (DMR). *J Intellect Disabil Res* 1996, **40** : 369-373

EVENHUIS HM, HERMANS H, HILGENKAMP TI, BASTIAANSE LP, ECHELD MA. Frailty and disability in older adults with intellectual disabilities: results from the healthy ageing and intellectual disability study. *J Am Geriatr Soc* 2012, **60** : 934-938

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** : 189-198

GEDYE A. Dementia Scale for Down Syndrome. Vancouver, A. Gedye, 1995

GLASSON EJ, DYE DE, BITTLES AH. The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2013, **58** : 393-398

HALBACH NS, SMEETS EE, STEINBUSCH C, MAASKANT MA, VAN WAARDENBURG D, CURFS LM. Aging in Rett syndrome: a longitudinal study. *Clin Genet* 2013, **84** : 223-229

HARDY J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006, **9 (3 suppl)** : 151-153

HAVEMAN M, PERRY J, SALVADOR-CARULLA L, WALSH P, KERR M, et coll. Ageing and health status in adults with intellectual disabilities: results of the European POMONA II study. *J Intellect Dev Disabil* 2011, **36** : 49-60

HEAD E, SILVERMAN W, PATTERSON D, LOTT IT. Aging and down syndrome. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012, **2012** : 412536. doi: 10.1155/2012/412536. Epub 2012 Jul 11

HERMANS H, EVENHUIS HM. Factors associated with depression and anxiety in older adults with intellectual disabilities: results of the healthy ageing and intellectual disabilities study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013, **28** : 691-699

HERMANS H, EVENHUIS HM. Multimorbidity in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2014, **35** : 776-783

HIJII T, FUKUSHIGE J, IGARASHI H, TAKAHASHI N, UEDA K. Life expectancy and social adaptation in individuals with Down syndrome with and without surgery for congenital heart disease. *Clin Pediatr (Phila)* 1997, **36** : 327-332

HOLE RD, STANTON T, WILSON L. Ageing adults with intellectual disabilities: Self-advocates' and family members' perspectives about the future. *Austr Soc Work* 2013, **66** : 571-589

HON J, HUPPERT FA, HOLLAND AJ, WATSON P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *Br J Clin Psychol* 1999, **38** : 155-165

JACQUEMONT S, FARZIN F, HALL D, et coll. Aging in individuals with the FMR1 mutation. *Am J Ment Retard* 2004, **109** : 154-164

JANICKI MP, JACOBSON JW. Generational trends in sensory, physical, and behavioral abilities among older mentally retarded persons. *Am J Ment Defic* 1986, **90** : 490-500

JANICKI MP, HENDERSON CM, RUBIN IL. Neurodevelopmental Conditions Study G. Neurodevelopmental conditions and aging: report on the Atlanta Study Group Charlotte on Neurodevelopmental Conditions and Aging. *Disabil Health J* 2008, **1** : 116-124

KLINE AD, GRADOS M, SPONSELLER P, BLAGOWIDOW N, SCHOEDEL C, et coll. Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007, **145C** : 248-260

LIN LP, HSU SW, HSIA YC, WU CL, CHU C, LIN JD. Association of early-onset dementia with activities of daily living (ADL) in middle-aged adults with intellectual disabilities: the caregiver's perspective. *Res Dev Disabil* 2014a, **35** : 626-631

LIN LP, HSU SW, KUO MT, WU JL, CHU C, LIN JD. Onset aging conditions of adults with an intellectual disability associated with primary caregiver depression. *Res Dev Disabil* 2014b, **35** : 632-638

MANN DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev* 1988, **43** : 99-136

MCCARRON M, GILL M, MCCALLION P, BEGLEY C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res* 2005, **49** : 560-566

MCDERMOTT S, MORAN R, PLATT T, WOOD H, ISAAC T, DASARI S. Prevalence of epilepsy in adults with mental retardation and related disabilities in primary care. *Am J Ment Retard* 2005, **110** : 48-56

NIEUWENHUIS-MARK RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Res Dev Disabil* 2009, **30** : 827-838

OLIVER C, ADAMS D, KALSY S. Ageing, dementia and people with intellectual disability. In: *Handbook of the clinical psychology of ageing* (2nd ed.). WOODS R, CLARE L (Eds). John Wiley & Sons Ltd, New York, NY US, 2008 : 341-349

POBER BR, MORRIS CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007, **145C** : 280-290

PRASHER V, GOMEZ G. Natural history of thyroid function in adults with Down syndrome--10-year follow-up study. *J Intellect Disabil Res* 2007, **51** : 312-317

RESTA O, BARBARO MP, GILIBERTI T, CARATOZZOLO G, CAGNAZZO MG, et coll. Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2003, **8** : 115-119

SATGE D, SOMMELET D, GENEIX A, NISHI M, MALET P, VEKEMANS M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998, **78** : 207-216

SILVERMAN W, SCHUPF N, ZIGMAN W, DEVENNY D, MIEZEJESKI C, et coll. Dementia in adults with mental retardation: assessment at a single point in time. *Am J Ment Retard* 2004, **109** : 111-125

SINNEMA M, MAASKANT MA, VAN SCHROJENSTEIN LANTMAN-DE VALK HM, VAN NIEUW-POORT IC, DRENT ML, et coll. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011, **155A** : 2112-2124

STRASSER S, O'QUIN K, PRICE T, LEYDA E. Older adults with intellectual disabilities: Targets for increasing victimization, a call for a preemptive screening policy. *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2012, **5** : 157-167

STRYDOM A. Dementia in Older adults with intellectual disabilities. A report of the State of Science on Dementia in older adults with Intellectual Disabilities by the IASSID Special Interest Research Group on Ageing and Intellectual Disabilities, 2009

STRYDOM A, LIVINGSTON G, KING M, HASSIOTIS A. Prevalence of dementia in intellectual disability using different diagnostic criteria. *Br J Psychiatry* 2007, **191** : 150-157

STRYDOM A, CHAN T, KING M, HASSIOTIS A, LIVINGSTON G. Incidence of dementia in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2013, **34** : 1881-1885

TODD S. "Being there": the experiences of staff in dealing with matters of dying and death in services for people with intellectual disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil* 2013, **26** : 215-230

TORR J, STRYDOM A, PATTI P, JOKINEN N. Aging in down syndrome: Morbidity and mortality. *J Policy Pract Intellect Disabil* 2010, **7** : 70-81

TRACY J. Australians with Down syndrome-health matters. *Aust Fam Physician* 2011, **40** : 202-208

TROIS MS, CAPONE GT, LUTZ JA, MELENDRES MC, SCHWARTZ AR, et coll. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009, **5** : 317-323

URV TK, ZIGMAN WB, SILVERMAN W. Maladaptive behaviors related to dementia status in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008, **113** : 73-86

UTARI A, ADAMS E, BERRY-KRAVIS E, CHAVEZ A, SCAGGS F, et coll. Aging in fragile X syndrome. *J Neurodev Disord* 2010, **2** : 70-76

VAN ALLEN MI, FUNG J, JURENKA SB. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1999, **89** : 100-110

VAN BUGGENHOUT GJ, TROMMELEN JC, SCHOENMAKER A, DE BAL C, VERBEEK JJ, et coll. Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: genetic-diagnostic survey and implications for medical care. *Am J Med Genet* 1999, **85** : 376-384