

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	x
Introduction	1
Statistiques sur la Maladie de Parkinson	1
La problématique du mémoire doctoral.....	1
Anomalies neuropathologiques.....	4
Anomalies neurochimiques.....	5
Diagnostic de la MP.....	6
Présentation clinique.....	7
Symptômes moteurs	7
Symptômes non moteurs	8
Plaintes cognitives subjectives : Substrat neurobiologique possible de la plainte cognitive	21
Plaintes cognitives subjectives dans le MP-TCL et la MP-DÉM.	22
Plaintes cognitives subjectives (PCS) et les altérations cognitives objectives	26
Plaintes cognitives subjectives au sujet des fonctions exécutives et les dysfonctions exécutives objectives.....	26
Plaintes mnésiques subjectives (PMS) et problèmes mnésiques objectifs.....	31
Plaintes cognitives subjectives (PCS) et symptômes dépressifs, anxieux ou apathiques.	34
Plaintes cognitives subjectives (PCS) et variables motrices, sociodémographiques et cliniques	36
Plaintes cognitives subjectives (PCS) auto-rapportées versus les observations d'un proche.....	38
Résumé des limites des études sur les plaintes cognitives subjectives (PCS)	40

Objectif	44
Chapitre I : Méthode.....	47
Devis	47
Participants.....	47
Considérations éthiques	48
Mesures	48
Données sociodémographiques et médicales.	48
Batterie diagnostique.....	48
Analyses statistiques	62
Chapitre II : Résultats.....	67
Chapitre III : Discussion.....	79
Plainte exécutive auto-rapportée et fonctionnement exécutif objectif.....	79
Plainte exécutive et symptômes psychologiques et comportementaux	85
Plainte exécutive et symptômes moteurs	86
Plainte exécutive, autres fonctions cognitives, autonomie fonctionnelle et caractéristiques sociodémographiques.....	88
Plainte mnésique subjective et troubles de la mémoire épisodique.....	88
Limites	89
Recommandation clinique	90
Conclusion	91
Bibliographie	92
Annexe.....	112

Liste des tableaux

Tableau 1. Scores composites.....	63
Tableau 2. Caractéristiques démographiques des participants avec maladie de Parkinson..	71
Tableau 3. Moyennes et écarts-types obtenus aux questionnaires sur la plainte cognitive et aux mesures cognitives objectives (scores composites).....	72
Tableau 4. Moyennes et écarts-types aux questionnaires sur les symptômes psychologiques et comportementaux et l'autonomie fonctionnelle.....	73
Tableau 5. Résultats de la régression linéaire multiple.....	75
Tableau 6. Analyse de corrélation de Pearson et test d'égalité de corrélation par la transformation de Fischer.....	77
Tableau 7. Résultat des analyses de corrélation de Pearson.....	78

Liste des figures

Figure 1. Analyse de résidu.....	76
----------------------------------	----

Liste des abréviations

DCO	Déficit cognitive objectif
DEX	Questionnaire dysexécutif
LEDD	<i>Levodopa dose equivalent</i>
MMQ	Questionnaire de mémoire multifactoriel
MP	Maladie de Parkinson
MP-CS	Maladie de Parkinson cognitivement sain
MP-DÉM	Maladie de Parkinson avec démence
MP-TCL	Maladie de Parkinson avec trouble cognitif léger
PCS	Plainte cognitive subjective
PMS	Plaine mnésique subjective

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Martine Simard, ma directrice de recherche, pour son énorme soutien tout au long de ce projet, son encadrement et sa rigueur. J'aimerais aussi remercier Laura Monetta, membre de mon comité d'encadrement, pour ses précieux commentaires et conseils qui ont su faire progresser ce mémoire doctoral. Je souhaite remercier Maxime Doiron qui a offert beaucoup de temps et d'énergie pour ce projet. Merci pour la riche banque de données et surtout d'avoir été présent tout au long du processus. Je tiens à remercier Gaétan Daigle au Service de Consultation Statistique pour sa patience face à mon *amour* pour les statistiques.

Merci à mes collègues du laboratoire de neuropsychologie gériatrique Marc-André, Éva, Laïla, Marianne et Ariane pour leur générosité et leur entraide.

Je tiens finalement à remercier ma famille et mes amies pour leur sourire, leur amour et leur soutien.

Introduction

Statistiques sur la Maladie de Parkinson

Selon la *Parkinson Society Canada* (2003), 100 000 Canadiens seraient atteints de la maladie de Parkinson (MP) idiopathique. La prévalence augmente avec l'âge; elle est de 1 % chez les gens âgés de plus de 60 ans et augmente à 4 % chez les gens de plus de 80 ans (Société Parkinson du Canada, 2003). Selon l'Étude nationale de la santé des populations relative aux maladies neurologiques effectuée par l'Agence de la santé publique du Canada en partenariat avec les Organismes caritatifs neurologiques du Canada (OCNC, 2014), le nombre de Canadiens atteints de la MP âgés de plus de 40 ans augmentera de 65 %, passant de 99 000 en 2016 à 163 700 en 2031.

La problématique du mémoire doctoral

Les déficits cognitifs dans la MP sont fréquents; cependant, l'étendue des problèmes cliniques, ainsi que les atteintes structurelles et biochimiques sont variables (Kehagia, Barker et Robbins, 2010). Environ 19 % des patients souffrant de la MP présentent des déficits cognitifs, sans démence, lors du diagnostic (Aarsland, Bronnick, Larsen, Tysnes et Alves, 2009). Entre 21 % et 62 % (moyenne de 25,8 %) des patients souffrant de la MP développent un trouble cognitif léger (MP-TCL) (Aarsland et Kurz, 2010). Entre 75 % et 80 %, des patients atteints de la MP peuvent éventuellement développer une démence parkinsonienne (MP-DÉM). Un MP-TCL est d'ailleurs un facteur de risque vers cette évolution (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, Nielsen, et Kragh-Sørensen, 2001; Aarsland et Kurz, 2010; Williams-Gray et al., 2007). La prévalence de patients MP présentant une plainte cognitive subjective (PCS) se situe à

78% selon l'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016). La prévalence de la plainte mnésique se situe entre 16,3% et 30,3% (Erro et al., 2014; Lehrner et al., 2014).

Chez une personne atteinte de la MP, le fait d'exprimer une PCS pourrait soit représenter une phase préclinique, précédant à la fois le MP-TCL et la MP-DÉM, soit être en lien avec un profil dépressif, anxieux ou apathique, ou les deux à la fois. La plainte cognitive est le reflet de la perception du patient au sujet de ses habiletés cognitives. La plainte cognitive est une information prise en compte dans le diagnostic du MP-TCL de Litvan et al. (2012) et du Trouble cognitif léger (TCL) de Petersen et al. (1999). De plus, la plainte cognitive guide le clinicien dans l'évaluation des déficits cognitifs objectifs (DCO) et peut offrir de l'information complémentaire vitale dans le cadre clinique. Il est donc important d'en connaître sa valeur clinique, i.e. la justesse avec laquelle le patient perçoit ses difficultés cognitives, pour éviter un diagnostic imprécis ou inexact. Dans ce contexte, les variables prédictives de la plainte cognitive doivent être investiguées pour mieux comprendre ce symptôme clinique.

La plainte cognitive est présente à tous les stades de la maladie. Chez les patients cognitivement sains, la plainte pourrait être un symptôme d'un trouble cognitif subjectif pouvant évoluer vers un TCL (Fernández-Blázquez, Ávila-Villanueva, Maestú et Medina, 2016) puis vers la démence (Jessen et al., 2010; Reisberg, Shulman, Torossian, Leng, et Zhu, 2010). Les patients présentant une plainte mnésique ont particulièrement un plus grand risque d'évoluer vers un TCL (Erro et al., 2014) ou la démence (Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegarfar et Stubbs, 2014) que les patients qui ne présentent pas de plainte mnésique. Chez les MP-TCL, la plainte cognitive peut être un indice de DCO

pouvant être clairement identifiés avec les tests neuropsychologiques ou demeurant sous le seuil clinique (Jorm, Christensen, Korten, Jacomb et Henderson, 2001).

Les PCS peuvent être influencées par les symptômes dépressifs, anxieux ou apathiques dans la MP et ainsi, de façon indirecte, peuvent nuire au diagnostic des symptômes cognitifs. Les patients avec des symptômes dépressifs, anxieux ou apathiques se plaignent plus de leurs atteintes cognitives (Koerts et al., 2012; Koster et al. 2015; Lanni et al., 2014; Santangelo et al., 2014; Zgaljardic et al. 2007), et donc, pourraient surestimer leurs atteintes cognitives. Sans informations concernant les plaintes du patient, l'évaluation ne peut être guidée et certains aspects important du profil du patient peuvent être ignorés.

Approfondir nos connaissances sur ce phénomène permettrait donc de mieux comprendre le développement des altérations cognitives dans la MP et d'améliorer la capacité à poser un diagnostic précoce et juste. L'objectif général du projet est donc de mieux définir les variables cognitives, psychologiques et comportementales, mais aussi motrices, sociodémographiques et cliniques associées aux PCS chez les patients atteints de la MP. La présente étude visera aussi à déterminer si la PCS est bien représentative d'un DCO et si, entre autres, des symptômes dépressifs, anxieux ou apathiques peuvent en être des variables modératrices.

Pour bien mettre en contexte la problématique, les prochains paragraphes présenteront d'abord une brève description des processus neuropathologiques de la maladie pour bien comprendre les bases neurobiologiques sous-tendant la symptomatologie clinique de la MP. Par la suite, le tableau clinique sera dressé en commençant par les critères diagnostiques de la MP. Les symptômes moteurs et non

moteurs seront ensuite présentés, suivis des critères diagnostiques et des caractéristiques de la MP-DÉM et du MP-TCL. La dernière section de l'Introduction abordera plus particulièrement le sujet des PCS et se terminera avec la présentation des objectifs de l'étude.

Anomalies neuropathologiques

Il n'existe pas de consensus quant aux critères pathologiques nécessaires pour établir le diagnostic de la MP, par contre, la présence de corps de Lewy pourrait constituer une caractéristique pathologique de la maladie (Jankovic et Sherer, 2014). Les corps de Lewy, composés en majorité de protéine alpha-synucléine et d'ubiquitine, sont éosinophiles, de forme ronde et sont inclus dans le cytoplasme des neurones. Les corps de Lewy entraînent la mort cellulaire des régions neuronales dans lesquelles ils apparaissent et éventuellement, causent l'atrophie de ces structures.

Selon Braak (2003), le processus pathologique entourant les corps de Lewy de la MP démarre dans la médulla oblongata du tronc cérébral et dans le bulbe olfactif (épithélium olfactif) (Saito et al., 2016), et ce, en progressant de façon rostrale vers le cortex cérébral pendant plusieurs années. Lors des stades pré-symptomatiques 1 et 2 de la maladie, les changements pathologiques se retrouvent dans le bulbe olfactif et le bulbe rachidien. Lors des stades 3 et 4, la pathologie migre de façon rostrale vers la substance noire pars compacta, et vers d'autres regroupements neuronaux du mésencéphale et du cerveau basal antérieur. C'est lors de ces stades que les symptômes moteurs classiques apparaissent. Lors des stades 5 et 6, le processus pathologique empiète sur le télencéphale, au niveau des lobes temporaux et frontaux (Goedert, Spillantini, Del Tredici, et Braak, 2013; Braak, et Del Tredici, 2008).

En plus de la dégénération de la substance noire pars compacta, d'autres noyaux sont affectés par la mort neuronale dans la pathologie de la MP, incluant le segment interne du globus pallidus, le complexe médian parafasciculaire central, le noyau tegmental pédonculo-pontin et le noyau thalamique intralaminaire caudal (Henderson, Carpenter, Cartwright, et Halliday, 2000). Chez les patients atteints de la MP avec ou sans déficit cognitif, l'hippocampe est atrophié de façon significative (Camicicoli, Moore, Kinney, Corbridge, Glassberg, et Kaye, 2003).

Une accumulation anormale de plaques bêta-amyloïdes peut également être retrouvée chez des patients atteints de MP-DÉM (Akhtar et al., 2016). Une étude rapporte que c'est le cas chez la moitié des patients atteints de MP-DÉM (Kotzbauer et al., 2012). Des élévations anormales de cette protéine chez les patients atteints de la MP corrélient avec des déficits cognitifs plus sévères et un déclin cognitif avec le temps (Gomperts et al., 2013).

Une accumulation anormale de protéine tau peut également être retrouvée chez les patients atteints de MP avec troubles cognitifs et ce, même chez ceux qui n'ont pas de niveau de plaques bêta-amyloïdes élevé (Gomperts et al., 2016).

Anomalies neurochimiques

Le premier neurotransmetteur principalement touché avant l'apparition des symptômes cliniques est la dopamine. Elle est métabolisée dans les neurones de la substance noire pars compacta qui projettent dans le striatum (noyau caudé et putamen). Les lésions et pertes neuronales de la substance noire entraîne l'atteinte de la voie nigro-striée. Lors de l'évolution de la MP, le nombre de neurones de la voie nigro-striée producteurs de dopamine atteint un niveau critique de 100,000 neurones alors que le

niveau normal est de 550,000. Chez les patients atteints de la MP, les récepteurs D₂ dans le putamen dorsal augmentent de 15 % en début de maladie, comme mécanisme compensatoire, puis diminuent ensuite, alors que les récepteurs D₃ dans le système mésolimbique diminuent de 40% à 45 % (Ryoo, Pierrotti, et Joyce, 1998).

En plus de la voie nigro-striée, deux autres voies dopaminergiques sont, par la suite, impliquées dans la MP: la voie méso-limbique et la voie méso-corticale. La voie méso-limbique relie l'aire tegmentale ventrale au tubercule olfactif, au cortex frontal et au système limbique. La voie méso-corticale relie l'aire tegmentale ventrale au gyrus cingulaire antérieur, à l'aire entorhinale et au cortex préfrontal (Jellinger, 1991).

En plus d'affecter les voies mésocorticolimbiques, les lésions parkinsoniennes perturbent le locus coeruleus (système noradrénergique), les noyaux du raphé (système sérotoninergique) et le noyau basal de Meynert (système cholinergique) (Jellinger, 1991). L'état hypercholinergique est induit par une réduction de la concentration de dopamine au niveau striatal, car les neurones qui inhibent l'activité cholinergique des neurones striataux se retrouvent en moins grande quantité (Jellinger, 2012). On retrouve également des déficits cholinergiques au niveau cortical (Bohnen et al., 2006; Burghaus, Schütz, Krempel, Lindstrom, Schröder, 2003) dans le MP-TCL, mais surtout dans la MP-DÉM (Ruberg, Rieger, Villageois, Bonnet, Agid, 1986).

Diagnostic de la MP

Le diagnostic de la MP est essentiellement basé sur des critères cliniques et est seulement confirmé à l'autopsie. L'annexe 1 présente les critères diagnostiques de la MP publiés par la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) (Gibb et Lees, 1988; Hughes, Daniel, Kilford, et Lees, 1992). Bien que d'autres critères

aient été développés au fil des années (voir Calne, Snow et Lee, 1992; Gelb, Oliver et Gilman, 1999; Litvan et al., 2003; Postuma et al., 2015), ce sont les critères de la UKPDSBB qui seront utilisés dans le cadre de la présente étude.

Présentation clinique

Symptômes moteurs. Les symptômes moteurs cardinaux de la MP sont les tremblements, la rigidité et l'akinésie ou la bradykinésie. Une instabilité dans la posture et des troubles de la marche sont communs, mais se présentent plus tard dans le développement de la maladie (Gelb, Oliver, et Gilman, 1999). Les stades de Hoehn et Yahr (1967) révisés par Goetz et al. (2004) décrivent l'évolution des symptômes moteurs dans la MP (Annexe 2). Il existe deux formes cliniques pour le diagnostic de la maladie: la forme avec prédominance de tremblements (70 % des patients) et la forme avec prédominance de rigidité (30 %) (Hoehn et Yahr, 1967).

Le type de tremblements dans la MP est un tremblement de repos (Louis, Levy, Côte, Mejia, Fahn, et Marder, 2001). Le pourcentage de patients présentant ce symptôme à un moment donné au cours de la maladie est de 79% à 100 % (Hoehn & Yahr, 1998; Hughes, Daniel, et Lees, 1993). La bradykinésie est une lenteur généralisée des mouvements. Ce symptôme est présent chez presque tous les patients. La rigidité dentée est l'augmentation de la résistance à un mouvement passif autour d'une articulation. Ce symptôme est présent chez 90 % des patients atteints de la MP (Hoehn et Yahr, 1998; Hughes et al., 1993; Louis, Klatka, Liu et Fahn, 1997; Martin, Loewenson, Resch et Baker, 1973). L'instabilité posturale est une altération des réflexes posturaux centro-médians qui provoquent un sentiment de déséquilibre et une tendance à tomber avec un

risque important de blessure. Ce symptôme apparaît plus tard dans le développement de la maladie.

Symptômes non moteurs. La MP est maintenant largement reconnue comme une maladie complexe avec des caractéristiques qui incluent des manifestations non motrices en plus de sa symptomatologie motrice (Barone et al., 2009; Lim, Fox, et Lang, 2009). Quatre-vingt-dix-huit pourcents des patients rapportent des symptômes non moteurs (Barone et al., 2009). Parmi ces symptômes, on retrouve des symptômes végétatifs et autonomes, des symptômes psychologiques et comportementaux, ainsi que des symptômes cognitifs.

Symptômes sensoriels, végétatifs et autonomes. Les troubles olfactifs sont communs dans la MP. Les troubles rapportés par les patients sont des déficits dans l'identification, la discrimination et la détection des odeurs (Tissingh et al., 2001). Ces déficits peuvent précéder les symptômes moteurs ou se présenter tôt dans la maladie. Les patients peuvent parfois ne pas remarquer ces déficits (Ponsen, Stoffers, Booij, van Eck-Smit, Wolters et Berendse, 2004). L'hypotension orthostatique peut survenir chez 56 % des patients atteints de la MP. Cette condition peut être aggravée ou causée par des agents antiparkinsoniens (Asahina, Vichayanrat, Low, Iodice et Mathias, 2013). Environ 50 % des patients avec MP souffrent de constipation (Asahina et al., 2013). Par ailleurs, les symptômes urinaires les plus souvent rapportés dans la MP incluent la fréquence, l'urgence et l'incontinence par impériosité (Asahina et al., 2013).

Symptômes psychologiques et comportementaux.

Troubles du contrôle des impulsions. Les troubles de contrôle du comportement comme le jeu pathologique, l'hypersexualité, l'alimentation compulsive et les achats

compulsifs sont parfois rapportés dans la MP. La prévalence de ces troubles est de 2.2 % à 7 % chez des patients traités pour la MP (Santangelo, Barone, Trojano et Vitale, 2013).

Troubles psychotiques. La psychose peut survenir chez 20 à 40 % des patients atteints de la MP sous médication et les hallucinations visuelles sont les symptômes psychotiques les plus communs (Fénelon, Mahieux, Huon et Zieagler, 2000; Sanchez-Ramos, Ortoll et Paulson, 1996). Elles surviennent toutefois rarement en début de maladie; leur prévalence et leur sévérité augmentent plutôt avec le temps (Goetz, Wu, Curgian et Leurgans, 2005).

Troubles du sommeil. Les troubles du sommeil incluant l'insomnie, la somnolence diurne, le syndrome de la jambe sans repos et le trouble du comportement en sommeil paradoxal sont présents chez 55% à 80 % des patients atteints de la MP (Tandberg, Larsen et Karlsen, 1998). L'insomnie est rapportée chez 54% à 60 % des patients atteints de la MP (Gjerstad, Wentzel-Larsen, Aarsland et Larsen, 2007).

Anxiété. L'anxiété peut toucher entre 29% à 38 % des patients atteints de la MP (Shulman, Taback, Bean et Weiner, 2001; Stein, Heuser, Juncos et Uhde, 1990). Le trouble panique et le trouble anxieux généralisé sont les plus communs dans la MP (Nuti et al., 2004; Richard, 2005). Ces symptômes se présentent souvent en comorbidité avec des symptômes dépressifs (Menza, Robertson-Hoffman et Bonapace, 1993).

Apathie. L'apathie est une perte de motivation caractérisée par une diminution significative du discours, de l'activité motrice et de l'expression des émotions (Richard, 2006). L'apathie est communément attribuée à des dysfonctions du lobe frontal et du système limbique (Reijnders, Scholtissen, Weber, Aalten, Verhey et Leentjens, 2010; Skidmore et al., 2013). L'apathie accompagne fréquemment la dépression, mais peut

aussi être présente chez les patients atteints de la MP ne souffrant pas de dépression (Pedersen, Larsen, Alves et Aarsland, 2009). En l'absence d'une dépression, la prévalence de l'apathie chez les patients atteints de la MP serait entre 12% et 29 % (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun et Bowers, 2006; Pedersen et al., 2009). La présence d'apathie chez les patients atteints de la MP qui ne souffrent pas de démence ou de dépression est un facteur de risque pour le développement d'une démence ou d'un plus grand déclin cognitif (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Destée et Defebvre, 2009) et a un impact négatif sur la qualité de vie (Barone et al., 2009).

Dépression. La prévalence de la dépression dans la MP est fluctuante, mais de 2,7% à plus de 90% des patients présentent des symptômes dépressifs sans nécessairement satisfaire les critères de la dépression majeure (Reijnders et al., 2008). La prévalence du trouble dépressif majeur dans la MP est moindre; elle est de 35 % (Reijnders et al., 2008). Les symptômes les plus communs dans la dépression chez les patients atteints de la MP sont la tristesse, l'anhédonie et une perte d'intérêt pour les activités. Ce dernier symptôme pourrait être confondu avec un syndrome apathique. Les symptômes somatiques de la dépression, tels que la perte de sommeil, pourraient aussi faire partie de la MP (Koerts, Leenders, Koning, Portman, et Van Beilen, 2007). Les symptômes dépressifs dans la MP sont associés à un impact négatif sur les capacités motrices et à une diminution de la qualité de vie (Ravina et al., 2007; Weintraub, Moberg, Duda, Katz et Stern, 2004).

Troubles cognitifs : Trouble cognitif léger et démence. Comparativement aux aînés en bonne santé, les patients souffrant de la MP sont deux fois plus susceptibles de présenter des troubles cognitifs (Bohnen et Albin, 2011). Les déficits cognitifs

apparaissant tôt dans le développement de la MP sont des facteurs de risque d'évolution vers une démence (Aarsland et al., 2001; Taylor, Rowan, Lett, O'Brien, McKeith et Burn, 2008). Par ailleurs, les troubles cognitifs dans la MP forment un profil hétérogène (Emre et al., 2007; Dujardin et al., 2015). Cependant, le type de déficits cognitifs dans la MP le plus commun, pour le TCL et la démence combinés, est le profil non amnésique à prédominance dysexécutive (Aarsland et al., 2010). Les dysfonctions exécutives sont les symptômes les plus retrouvés dans le MP-TCL, les déficits non-amnésiques sont plus fréquents que les déficits mnésiques et le MP-TCL à domaines multiples est plus fréquent que le MP-TCL à domaine simple (Kalbe et al., 2016). La cognition globale, le sexe et l'âge prédisent le sous-type du MP-TCL (Kalbe et al., 2016). Les prochains paragraphes présentent les troubles cognitifs selon les domaines dans la MP-DÉM et la MP-TCL.

MP-DÉM. Les critères diagnostiques de la MP-DÉM recommandés par la *Movement Disorder Society* (MDS) (Emre et al., 2007) se retrouvent à l'Annexe 3. Une incidence cumulative de 80 % des patients atteints de la MP évoluant vers la MP-DÉM a été rapportée (Aarsland, Andersen, Larsen et Lolk, 2003). À l'âge de 90 ans, l'incidence se situe entre 80 % et 90 % (Buter, Van den Hout, Matthews, Larsen, Brayne et Aarsland, 2008). La présence d'une démence est un prédicteur indépendant de la mortalité dans la MP (Forsaa, Larsen, Wentzel-Larsen et Alves, 2010). Un plus grand âge, la sévérité des symptômes moteurs, la dose équivalente de Levodopa, la présence d'un probable trouble du sommeil REM, de symptômes psychotiques, de démence, l'utilisation d'antipsychotique, un âge plus avancé lors de l'apparition de la MP et être de sexe masculin sont des facteurs de risque vers le développement d'une démence. Les prochains paragraphes présentent les domaines cognitifs touchés dans la MP-DÉM.

Attention. Selon le modèle attentionnel de Van Zomeren et Brouwer (1994), les différentes fonctions attentionnelles sont regroupées autour de deux axes; l'intensité et la sélectivité. L'axe de l'intensité comprend l'alerte et la vitesse de traitement de l'information, l'attention soutenue, la vigilance et l'effort mental. L'attention soutenue et la vigilance se retrouvent sur un continuum. L'attention soutenue est impliquée lors de tâches de longue durée avec une présentation rapide de stimuli tandis que la vigilance réfère au maintien de l'attention pendant une longue période de temps avec peu de stimuli. L'axe de la sélectivité comprend les fonctions de focalisation (attention sélective) et de la flexibilité, ainsi que la capacité de traitement des ressources attentionnelles qui renvoie aux notions d'empan attentionnel et d'attention divisée. L'attention sélective est la capacité à investir les ressources de traitement nécessaires sur les éléments pertinents de la tâche tout en inhibant les éléments distracteurs. La flexibilité réfère à la souplesse avec laquelle le sujet déplace et réoriente le focus de son attention afin de percevoir, traiter et réagir aux tâches de différentes manières. L'empan attentionnel correspond au nombre d'informations que le sujet est capable de capter, maintenir et traiter en mémoire de travail.

Chez les personnes atteintes de MP-DÉM, l'attention, en terme général, peut fluctuer durant la journée et d'un jour à l'autre (Ballard et al., 2002; Emre et al., 2007) ce qui entraîne la fluctuation du fonctionnement cognitif en général (Walker, Shores, Trollor, Lee et Sachdev, 2000). Par ailleurs, le ralentissement de la pensée et du traitement de l'information (bradyphrénie) est important (Emre et al., 2007; Jokinen, Karrasch, Brück, Johansson, Bergman et Rinne, 2013; Sawamoto, Honda, Hanakawa, Fukuyama et Shibasaki, 2002). L'étude de Wesnes, McKeith, Edgar, Emre et Lane

(2005) rapporte des difficultés dans l'attention soutenue et sélective qui peuvent s'améliorer avec l'administration de la rivastigmine. Plus précisément dans la notion d'attention sélective, les patients atteints de la MP-DÉM présentent une plus grande distractibilité et font plus d'erreurs inhabituelles (Dujardin, Duhamel, Delliaux, Deste et Thomas-Ante., al., 2010; Noe, Marder, Bell, Jacobs, Manly, Stern, 2004). L'attention soutenue est déficitaire dans la MP-DÉM (Ballard et al., 2002; Beatty, Ryder, Gontkovsky, Scott, McSwan et Bharucha, 2003) lors d'une tâche où le patient doit faire un choix, par exemple. L'étude de Ballard et al., (2002) rapporte aussi des déficits dans la vigilance, tandis que l'étude de Beatty et al., (2003) démontre un empan attentionnel réduit dans la MP-DÉM.

Mémoire de travail. Le modèle de la mémoire de travail (MdT) de Baddeley (2000) est composé d'un supra-système, l'administrateur central, qui coordonne les ressources attentionnelles dévolues aux sous-systèmes. Le calepin visuo-spatial, le buffer épisodique et le registre phonologique avec sa boucle articulatoire composent les sous-systèmes de la MdT. L'administrateur central gère le passage de l'information entre les sous-systèmes et la mémoire à long terme tout en sélectionnant les stratégies d'actions les plus efficaces. Le calepin visuo-spatial maintient temporairement l'information visuo-spatiale et manipule les images mentales. Ce sous-système repose sur une procédure de récapitulation spatiale qui transfère l'information vers un système de stockage visuel passif. Le buffer épisodique intègre l'information de nature verbale et spatiale et associe l'item et son contexte. Finalement, le registre phonologique transmet l'information verbale à l'aide de la boucle phonologique vers le système de stockage phonologique.

L'administrateur central et les sous-systèmes de la MdT peuvent être affectés dans la MP-DÉM (Aarsland, Marsh, et Schrag, 2009). Les déficits sont toutefois de plus grande sévérité lors de tâches simples et complexes requérant le calepin visuo-spatial, que lors de tâches requérant le registre phonologique (Siegert, Weatherall, Taylor et Abernethy, 2008).

Mémoire épisodique. La mémoire épisodique est un modèle de la mémoire à long terme tiré du modèle Sériel Parallèle Indépendant (SPI) élaboré par Tulving (1993). Ce type de mémoire permet l'apprentissage de l'information dans son contexte spatiotemporel ou émotionnel. La mémoire épisodique comprend trois mécanismes de base : l'encodage, la consolidation et la récupération des informations. L'encodage est le processus par lequel les caractéristiques d'un stimulus sont traitées et converties en une trace mnésique. La récupération est la recherche active d'un événement ou d'une information qui permet le rappel. Ce processus se fait via l'appariement des indices ou du contexte d'encodage avec l'information. La consolidation est un processus par lequel l'information encodée est maintenue à travers le temps en l'absence de répétition. Dans la MP-DÉM, les patients présentent des déficits au niveau de l'encodage et de la récupération (Emre et al., 2007; Costa et al., 2014; Kehagia et al., 2010; Lees et Smith, 1983; Noe et al., 2004). Certaines études rapportent que le rappel indicé peut être déficitaire dans la MP-DÉM (Higginson, Wheelock, Carroll et Sigvardt, 2005; Kehagia et al., 2010). Le rappel indicé est un indicateur de la profondeur de l'encodage et de la capacité de récupération de l'information. Lorsqu'il est réussi suite à un échec du rappel libre, il indique que seule la capacité de récupération est altérée, mais lorsqu'il est également échoué, cela signifie que l'encodage et la capacité de récupération sont tous les

deux altérés. L'étude de Gratwicke, Jahanshahi et Foltynie (2015) rapporte aussi un déficit dans la consolidation dans la MP-DÉM. Par ailleurs, la mémoire épisodique est atteinte également dans les modalités verbales et visuelles (Emre et al., 2007; Noe et al., 2004) dans la MP-DEM.

Fonctions exécutives. Selon le modèle du Système attentionnel superviseur (SAS) de Norman et Shallice (1986), la plupart des actions dépendent de l'activation de schémas d'action. Les schémas d'action sont des routines qui demandent peu de contrôle attentionnel. Lorsqu'un conflit survient entre différents schémas d'action, des processus semi-automatiques de résolution de conflit contrôlés par le gestionnaire de conflits interviennent. Le SAS intervient quand le gestionnaire de conflits ne suffit pas et que des fonctions exécutives sont en jeu. Les fonctions exécutives sont les fonctions cognitives de contrôle remplies par le SAS qui rendent possible l'adaptation aux situations nouvelles ou complexes à l'aide de processus contrôlés et accessibles à la conscience. Le SAS utilise plusieurs processus. La planification est responsable de générer des stratégies, c'est à dire, la capacité à organiser une séquence d'actions dans un ordre temporel afin d'atteindre un but. Le raisonnement abstrait est la capacité d'établir des relations, des règles entre des situations qui ne sont pas liées de manière évidente. La catégorisation est la capacité d'apprendre des concepts ou des règles permettant de classer des objets et des idées à l'aide des propriétés qui leur sont communes. La flexibilité mentale est la capacité à alterner d'une opération cognitive à une autre et est inter-reliée à l'inhibition qui est la capacité à résister volontairement aux distracteurs environnants ou à une réponse dominante, automatique. Le SAS peut aussi utiliser ces processus pour maintenir des buts

à long terme, contrôler l'efficacité d'une stratégie et assurer le changement de stratégies lorsque cela est nécessaire.

Les fonctions exécutives utilisées par le SAS sont un des domaines cognitifs les plus atteints dans la MP-DÉM (Aarsland et al., 2010; Cooper, Sagar, Jordan, Harvey et Sullivan, 1991; Gotham, Brown et Marsden, 1988). Plusieurs auteurs rapportent des atteintes dans la catégorisation et le raisonnement abstrait dans la MP-DÉM (Aarsland et al., 2003; Emre et al., 2007; Kehagia et al., 2010). La recension des écrits de Kehagia et al., (2010) ainsi que celle de Emre et al. (2007) rapportent également des déficits dans la planification, le raisonnement abstrait, la catégorisation, la flexibilité mentale et l'inhibition. Ces déficits sont associés à une morbidité considérable (Williams-Gray et al., 2007) et peuvent prédire une mortalité future (Forsaa et al., 2010; Santangelo et al., 2007).

Langage. Selon Verstichel, et Cambier (2005), le langage peut être divisé en plusieurs composantes séquentielles; l'aspect perceptif (audition/vision), l'aspect interprétatif (compréhension/sémantique) ainsi que l'aspect moteur (planification/production). Dans la MP-DÉM, les patients rencontrent des problèmes concernant l'aspect interprétatif ; la compréhension des phrases complexes (Bastiaanse et Leenders, 2009; Emre et al., 2007). Concernant l'aspect moteur (planification/production), la dénomination par confrontation est aussi affectée chez les patients atteints de la MP-DÉM (Henry et Crawford, 2004; Noe et al., 2004). Il est par ailleurs possible d'observer des difficultés dans la recherche du mot qui s'objectivent sur les performances dans le test de fluidité verbale lexicale et sémantique qui sont atteintes

dans la MP-DÉM (Aarsland et al., 2003; Kehagia et al., 2010; Pagonabarraga et Kulisevsky, 2012).

Fonctions visuo-spatiales. Le modèle de Goodale et Milner (1992) est composé de deux voies corticales impliquées principalement dans les fonctions visuo-spatiales : la voie occipito-temporale (ventrale) qui est impliquée dans la reconnaissance, ainsi que l'identification visuelle des objets et la voie occipito-pariétale (dorsale) qui est impliquée dans la localisation spatiale des objets. L'aspect visuo-constructif nécessite les fonctions visuo-perceptives et visuo-spatiales en plus de certains aspects moteurs et exécutifs.

Les déficits au niveau visuo-perceptif (voie occipito-temporale) et au niveau visuo-spatial (voie occipito-pariétale) deviennent plus marqués et plus communs avec l'évolution de la MP (Levin et al., 1991). Les patients atteints de la MP-DÉM performant moins bien que les patients atteints d'une démence de type Alzheimer au niveau visuo-perceptif (voie occipito-temporale) (Mosimann, Mather, Wesnes, O'Brien, Burn et McKeith, 2004). La recension des écrits de Kehagia et al. (2010) rapporte aussi des déficits sur des tests de reconnaissance de visages (niveau visuo-perceptif : voie occipito-temporale). Le test de la copie de l'horloge (Kehagia et al., 2010; Pagonabarraga et Kulisevsky, 2012) et de la copie du pentagone du MMSE peuvent mesurer des atteintes aux niveaux visuo-perceptif et visuo-spatial dans la MP-DÉM. Un déficit dans la copie du pentagone du MMSE peut prédire une démence lors d'un suivi de 5 ans (Williams-Gray et al., 2009). Ces deux tests de copie évaluent aussi les atteintes de niveau visuo-constructif.

MP-TCL. Le MP-TCL survient chez 24 % à 36 % des patients nouvellement diagnostiqués avec la MP (Muslimović, Post, Speelman et Schmand, 2005). Les critères

diagnostiques du MP-TCL recommandés par la MDS (Litvan et al., 2012) se retrouvent à l'Annexe 4. Un TCL est défini par la présence de déficits cognitifs insuffisamment sévères pour justifier un diagnostic de démence, mais le patient présente des inquiétudes ou des plaintes au sujet de sa cognition, un déficit dans un domaine cognitif ou plus, tel que démontré par une évaluation neuropsychologique, mais qui n'est pas suffisamment sévère pour interférer significativement avec l'indépendance fonctionnelle (Litvan et al., 2012). Environ 25,8 % des personnes atteintes de la MP présentent un TCL versus 16,5 % en moyenne dans la population générale. La prévalence des profils du TCL est de 11,3 % à 22,7% pour le TCL non amnésique à domaine unique (fonctions exécutives), de 8,9 % à 9,1% pour le TCL amnésique à domaine unique, de 4,8 % à 27,3% pour le TCL amnésique à domaines multiples et de 1,3 % à 50% pour le TCL non amnésique à domaines multiples (Aarsland et al., 2010; Matteau et al., 2011; Matteau, Dupré, Langlois, Provencher et Simard, 2012). Les prochains paragraphes présentent les domaines cognitifs touchés dans le MP-TCL.

Attention. Les déficits de l'attention, en général, sont détectables tôt dans l'évolution de la maladie, particulièrement lors de tâches complexes qui demandent un certain contrôle attentionnel (sélectivité et flexibilité) ou une attention soutenue (Muslimovic, Post, Speelman, De Haan et Schmand, 2009; Poliakoff, O'Boyle, Moore, McGlone, Cody et Spence, 2003; Williams-Gray, Hampshire, Barker et Owen, 2008; Wright, Burns, Geffen et Geffen, 1990).

Mémoire de travail. Plusieurs auteurs rapportent des déficits dans ce domaine chez les patients MP qui ne souffrent pas de démence (Kehagia et al., 2010; Muslimovic et al., 2005; Pfeiffer, Løkkegaard, Zoetmulder, Friberg et Werdelin 2014; Zgaljardic et

al., 2006). Ces altérations concernent principalement la boucle articulatoire de la mémoire de travail qui peut se mesurer à l'aide du test d'empan verbal (répétition de chiffres à l'envers de la WAIS). De plus, des altérations au niveau de la mémoire de travail visuo-spatiale peuvent être présentes (Kehagia et al., 2010; Possin, Filoteo, Song, et Salmon, 2008). Selon le modèle de Baddeley (2000), ces altérations affectent le fonctionnement du calepin visuo-spatial et son processus de récapitulation spatiale. Cependant, chez les MP-TCL, ces altérations en modalité spatiale ne seraient pas liées à la maintenance de l'information, mais plutôt à l'encodage. Les difficultés en mémoire de travail visuo-spatiale pourraient donc être liées aux problèmes d'attention (Possin, Filoteo, Song, et Salmon, 2008).

Mémoire épisodique. L'étude de Pfeiffer et al., (2014) rapporte un déficit dans la mémoire épisodique chez 69 % des patients atteints de MP-TCL. Les patients atteints de la MP démontrent des déficits de récupération lors du rappel libre de listes de mots ou d'histoires (Muslimovic et al., 2005; Tröster, Paolo, Lyons, Glatt, Hubble et Koller, 1995) et d'images (Whittington, Podd et Stewart-Williams, 2006). La reconnaissance est toutefois souvent intacte au stade du TCL (Lees et Smith, 1983; Taylor, Saint-Cyr et Lang, 1986) et la présence d'indices peut améliorer la performance (Pillon, Deweer, Agid et Dubois, 1993). La reconnaissance et le rappel indicé sont des indicateurs des capacités d'encodage et de récupération de l'information.

Fonctions exécutives. Les dysfonctions exécutives du SAS dans la MP sont souvent présentes lors du diagnostic de la MP (Foltynie, Brayne, Robbins et Barker, 2004; Lees et Smith, 1983; Muslimovic et al., 2005) et pourraient aussi faire partie d'un syndrome prodromique pré-moteur (Goldman, Stebbins, Dinh, Bernard, Merkitich et

Goetz, 2014). Presque tous les patients atteints de MP-TCL performant moins bien de façon significative lors des tests (*Wisconsin Card Sorting test*, *Tower of London*, Similitudes de la WAIS) mesurant les fonctions exécutives du SAS telles que la planification, le raisonnement abstrait, la catégorisation, l'inhibition et la flexibilité mentale (Kehagia et al., 2010; Koerts, Tucha, Leenders, van Beilen, Brouwer et Tucha., 2011; Muslimovic et al., 2005; Pfeiffer et al., 2014; Zgaljardic, Borod, Foldi et Mattis, 2003).

Langage. Des atteintes au niveau des fonctions de l'aspect moteur (planification/production) selon Verstichel et Cambier (2005), peuvent se retrouver dans le MP-TCL. L'étude de Pfeiffer et al. (2014) rapporte un déficit dans la dénomination (*Boston Naming Test*) chez 50 % des patients atteints de MP-TCL. La recherche de mot peut être plus difficile telle que mesurée par la fluidité verbale lexicale (Pagonabarraga et Kulisevsky, 2012; Pfeiffer et al., 2014).

Fonctions visuo-spatiales. Presque 50 % des patients nouvellement diagnostiqués de la MP souffriraient de déficits des fonctions visuo-spatiales. Les capacités de la voie dorsale (voie occipito-pariétale) telles que la perception de l'espace extra personnel (Lee, Harris et Calvert, 1998; Levin et al., 1991; Montse, Pere, Carme, Francesc et Eduardo, 2001), la rotation mentale et la capacité de jugement de l'orientation des lignes sont atteintes (Muslimovic et al., 2005; Pagonabarraga et Kulisevsky, 2012). Les éléments spécifiques atteints dans la rotation mentale sont l'imagerie motrice et la transformation visuo-spatiale. La transformation visuo-spatiale permet de calculer et d'exécuter la cartographie entre les images visuelles ou les emplacements spatiaux (Kehagia et al., 2010; Leek, Kerai, Johnston, Hindle et Bracewell, 2014).

Les patients atteints du MP-TCL présentent des déficits au niveau visuo-perceptif (voie ventrale occipito-temporale), comme des difficultés dans la reconnaissance des objets basés sur leur forme (Kida, Tachibana, Takeda, Yoshikawa et Okita, 2007; Laatu, Revonsuo, Pihko, Portin et Rinne, 2004; Villardita, Smirni, Le Pira, Zappala et Nicoletti, 1982) et ce, tôt dans la maladie (Foltynie et al., 2004). Les déficits visuo-perceptifs rapportés concernent l'analyse visuelle et synthétique, la discrimination visuelle, l'appariement d'images et l'assemblage d'images (McPherson et Cummings, 2009). L'étude de Pfeiffer et al. (2014) rapporte également des déficits visuo-constructifs (sous-test Blocs du WAIS) chez 46 % des patients atteints du MP-TCL.

Plaintes cognitives subjectives : Substrat neurobiologique possible de la plainte cognitive

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les plaintes mnésiques subjectives (PMS) ont une valeur prédictive pour détecter la démence dans cette maladie (Antérion, Ribas, Honoré-Masson, Berne, Ruel et Laurent, 2003; Gagnon et al., 1994; Miranda et al., 2008; Schmand, Jonker, Hooijer et Lindeboom, 1996; Schofield, Jacobs, Marder, Sano et Stern, 1997). Il pourrait en être de même dans la MP. En effet, dans la MP, le déclin cognitif objectif est plus fréquent chez les patients présentant des PCS que chez ceux n'en présentant pas (Aarsland, Beyer et Kurz, 2008; Dujardin et al., 2010). La PCS pourrait être une phase préclinique de la MP, c'est-à-dire une manifestation prédictive d'un déclin cognitif dans cette maladie.

Une étude de morphométrie cérébrale révèle que les patients atteints de la MP qui présentent des PMS ont une perte de densité de la matière grise dans le gyrus cingulaire antérieur et le lobule pariétal inférieur droit comparé à ceux qui ne présentent pas de

PMS. Les auteurs de cette étude suggèrent donc que les PMS chez les patients atteints de la MP représentent des manifestations précoces de changement dans la pathogenèse en lien avec une démence sous-jacente (Hong, Lee, Sohn et Lee, 2012).

Plaintes cognitives subjectives dans le MP-TCL et la MP-DÉM. La MP-DÉM est retrouvée plus fréquemment chez les patients qui rapportent des PCS que chez ceux qui n'en rapportent pas (Dujardin et al., 2010). La PMS est le premier problème nommé chez 67 % des patients atteints de la MP-DÉM (Noe et al., 2004). Étonnamment, la plainte exécutive n'a pas été étudiée dans la MP-DÉM. Les DCO peuvent donc être en lien ou être précédées par des PCS. La recherche sur ce sujet est très récente et les données dans la MP sont par conséquent très limitées et contradictoires (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Dujardin et al., 2010; Erro et al., 2014; Koerts et al., 2011; Koerts, Van Beilen, Leenders, Brouwer, Tucha et Tucha, 2012; Koster, Higginson, MacDougall, Wheelock et Sigvardt, 2015; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013; Lanni et al., 2014; Lehrner et al., 2014; 2015; Mack et al., 2013; Marino et al., 2009; Santangelo et al., 2014; Sitek, Soltan, Wieczorek, Robowski et Slawek, 2011; Sitek et al., 2013; Somme et al., 2015). La prochaine section va présenter et discuter les résultats des études portant sur les PCS dans la MP.

Plaintes cognitives subjectives (PCS) au sujet des fonctions exécutives. Les patients atteints de la MP se plaignent plus au sujet des fonctions exécutives que les participants sains, tel que démontré en utilisant le *Dysexecutive Questionnaire* (DEX) *versions auto-rapportée* (Koerts et al., 2011; 2012). L'étude de Koster et al. (2015) avance les mêmes résultats, mais à l'aide d'un questionnaire maison sur les PCS. Plus précisément, les patients à un stade plus avancé de la MP se plaignent plus de symptômes

dysexécutifs que les patients atteints de la MP au stade modéré, selon les résultats obtenus au DEX *version auto-rapportée* (Sitek et al., 2013). Cela suggère que les patients qui enregistrent le plus de plaintes exécutives présentent des symptômes moteurs plus sévères que les autres patients qui n'en ont pas ou moins. Les patients atteints de la MP se plaignent plus au sujet des fonctions exécutives que les participants sains, tel que démontré en utilisant l'index de métacognition du *Behavior Rating Inventory of Executive Function –Adult Version* (BRIEF-A) qui inclut les échelles suivantes : initiation, mémoire de travail, planification/organisation, surveillance d'une tâche et organisation du matériel (Lanni et al., 2014). Cependant, contrairement à l'index de métacognition, le score de l'index de régulation du comportement, qui inclue les échelles suivantes : l'inhibition, la flexibilité, le contrôle émotionnel et l'auto-surveillance ne diffère pas entre le groupe MP et les participants sains. Les compétences reflétées dans l'index de régulation du comportement sont censées supporter la capacité de s'engager dans des activités métacognitives appropriées dans la résolution de problèmes mesurée par l'index de métacognition. Il serait inhabituel que les patients MP n'aient pas plus d'atteintes que les participants contrôles au niveau de l'inhibition ou de la flexibilité, par exemple, puisque ce sont des atteintes répertoriées dans la MP (Kehagia et al., 2010; Emre et al., 2007). Il serait possible que certaines de ces habiletés soient moins faciles à extérioriser ou exprimer, et donc, que les patients s'en plaignent moins. Une autre hypothèse est que l'index de régulation du comportement du BRIEF-A ne soit tout simplement pas représentatif des atteintes en fonctions exécutives vécues quotidiennement par les patients atteints de la MP.

Les études de Koerts et al. (2011; 2012), Lanni et al. (2014) et Koster et al. (2015) rapportent des résultats intéressants, mais leur groupe composé de patients MP est seulement comparé à un groupe contrôle composé de participants sains, et donc, sans MP. L'impact de plusieurs aspects de la maladie, dont les symptômes moteurs, n'est donc pas pris en compte dans ces études. De plus, la plainte exécutive n'est pas étudiée dans tout le continuum de sévérité de la MP puisque les participants ont des atteintes cognitives faibles. Les scores moyens au MMSE sont de 27,5 (Koerts et al., 2011; 2012) et de 28,6 (Lanni et al., 2014). Les patients sont atteints de la maladie depuis relativement peu de temps ; 4,6 ans (Koerts et al., 2011), 5,1 ans (Koerts et al., 2012) et 5,4 ans en moyenne (Lanni et al., 2014). Les études de Koerts et al. (2012) et de Sitek et al. (2013) améliorent un peu cet aspect. La première étude compare le score total au DEX des patients MP aux stades 1 et 2 de H&Y et ceux aux stades 2,5 et 3. L'étude de Sitek et al. (2013), quant à elle, compare la plainte exécutive entre des patients atteints de la MP modérée avec des patients atteints de la MP avancée en lien avec la durée de la maladie.

D'autre part, l'étude de Mack et al. (2013) aborde le thème d'une association possible entre la plainte exécutive (mesurée par le DEX) rapportée par la personne souffrant de MP et la présence d'un trouble du contrôle des impulsions. En effet, ces auteurs ont trouvé que les patients MP souffrant d'un trouble du contrôle des impulsions se plaignent plus au sujet de leurs fonctions exécutives, comparativement aux patients atteints de la MP sans trouble du contrôle des impulsions. Les différentes échelles du DEX *version auto-rapportées* (inhibition, intention, mémoire exécutive, affect positif) différaient significativement entre les deux groupes à l'exception de l'affect négatif. Certaines caractéristiques du groupe souffrant du trouble du contrôle des impulsions

pourraient influencer les résultats au DEX. L'impulsivité dont ces patients souffrent pourrait exagérer les difficultés au niveau exécutif, puisque le DEX mesure cet aspect.

Les patients atteints de la MP se plaignent donc plus que les participants sains au niveau des fonctions exécutives. Il en est de même pour les patients atteints de MP avancée par rapport à ceux atteints de la MP modérée.

Plaintes mnésiques subjectives (PMS). Selon Lehrner et al. (2014), les patients atteints de la MP se plaignent plus au sujet de leur mémoire que les participants sains (7,7% des cas contrôles et 16,3% des patients atteints de la MP). Selon Mack et al. (2013), les patients atteints de la MP souffrant d'un trouble du contrôle des impulsions se plaignent plus au sujet de leur mémoire que ceux qui n'ont pas de trouble du contrôle des impulsions. Les patients atteints de la MP idiopathique présentent plus de plaintes au niveau de la mémoire et de l'attention que les patients atteints de la MP avec le gène LRRK2. Les patients atteints de la MP avec le gène LRRK2 souffrent moins de MP-TCL ou de MP-DÉM et ont donc moins de troubles cognitifs et de symptômes psychologiques et comportementaux que les patients atteints de la MP idiopathique (Somme et al., 2015). Le présent projet va donc porter sur la MP idiopathique. Les études de Lehrner et al. (2014) et Mack et al. (2013), utilisent des questionnaires pour mesurer la plainte mnésique, mais pas l'étude de Somme et al. (2015). Une entrevue par questions directes peut ne pas mesurer la plainte aussi efficacement qu'un questionnaire créé et approuvé pour les besoins. Seule l'étude de Somme et al. (2015) inclut des patients MP atteints de démence. Les participants des études de Lehrner et al. (2014) et Mack et al. (2013), ne représentent donc pas le continuum de sévérité de la MP.

L'étude de Koster et al. (2015) ne rapporte pas un plus grand nombre de PMS chez les patients atteints de la MP comparée aux participants sains. Cette différence de résultats dans l'étude de Koster et al. (2015), en comparaison aux résultats des études précédentes, pourrait être expliquée par le fait que le groupe contrôle présentait presque autant de troubles mnésiques objectifs que le groupe de participants souffrant de la MP, alors que les patients contrôles de l'étude de Lehrner et al. (2014), par exemple, étaient cognitivement intacts.

S'ils ont plus de problèmes cognitifs, les patients atteints de la MP se plaignent donc plus que les participants sains au niveau mnésique.

Plaintes cognitives subjectives (PCS) et les altérations cognitives objectives

Plaintes cognitives subjectives au sujet des fonctions exécutives et les dysfonctions exécutives objectives. Dans l'étude de Koerts et al. (2011), les patients atteints de la MP se plaignent plus au sujet de leurs fonctions exécutives, comme l'indique le score total du DEX *version auto-rapportée* et ont plus de déficits en conceptualisation, flexibilité cognitive, programmation motrice et en inhibition tel qu'enregistrés sur le *Frontal Assessment Battery* (FAB) que les patients contrôles. Cependant, l'analyse de régression indique que le score total du DEX *version auto-rapportée* ne peut pas être expliqué par les déficits en conceptualisation, flexibilité cognitive, programmation motrice et en inhibition enregistrés sur le FAB avec seulement 13% de la variance expliquée. Le score total du FAB, ne peut être expliqué par les sous-échelles du DEX *version auto-rapportée* (6% de la variance expliquée). Selon les auteurs, ce ne sont donc pas tous les patients avec des déficits exécutifs qui rapportent des plaintes exécutives et pas tous les patients qui rapportent des problèmes en fonctions exécutives

qui démontrent des atteintes aux mesures objectives. La perception des déficits en fonctions exécutives serait donc déficitaire. Il en est de même pour l'étude de Koster et al. (2015) où le score total de leur questionnaire-maison ne corrèle pas significativement avec les performances mesurées objectivement concernant les fonctions exécutives (inhibition et raisonnement abstrait). Les patients atteints de la MP se plaignent plus au sujet des fonctions exécutives que les participants sains, tel que démontré en utilisant un questionnaire maison sur la plainte cognitive. L'étude offre peu d'information au sujet des atteintes objectives en fonctions exécutives. La corrélation (non significative) entre le score au questionnaire sur la plainte est positive au *Stroop*, mais négative aux tests des Matrices. L'utilisation du score total au questionnaire pour représenter la plainte peut être une hypothèse pour expliquer ces résultats. Le score total du questionnaire comporte d'autres sous-échelles que les fonctions exécutives, tel que la mémoire et la fluence verbale. Ces autres types de plaintes non-exécutives pourraient nuire à la sensibilité du questionnaire et donc, nuire à la relation mesurée entre les déficits objectifs et subjectifs en fonctions exécutives. Il en est de même pour l'étude de Koerts et al. (2012) où l'association est faible et non-significative entre le score au DEX *version auto-rapportée* et la performance aux tests neuropsychologiques des patients atteints de la MP mesurant l'inhibition, la flexibilité cognitive et la planification. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les patients atteints de la MP se plaignent plus au sujet de leurs fonctions exécutives, comme l'indique le score total du DEX *version auto-rapportée*, mais n'ont pas d'atteintes plus sévères que le groupe sain en inhibition et en planification. Seules les atteintes objectives en flexibilité cognitive étaient plus sévères chez les patients atteints de la MP que le groupe contrôle composé de participants sains. Dans ce cas-ci, la plainte

exécutive ne semble pas appropriée, puisque les atteintes objectives ne semblent pas présentes. Il y aurait donc une sous-estimation des habiletés en fonctions exécutives de la part des patients atteints de la MP. Selon l'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016), la plainte exécutive ne corrèle pas avec les difficultés au *Wisconsin Card Sorting Test*, au *Stroop* et au *Trail Making Test B*. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que seulement 20% des patients présentant des déficits objectifs en fonctions exécutives les rapportent. Dans cette étude, les patients ont des difficultés objectives, mais ne les rapportent pas.

Seules les performances en fluidité verbale lexicale (Koster et al., 2015) et sémantique (Lanni et al., 2014) ont été corrélées positivement avec la plainte mesurée à l'aide d'un questionnaire-maison et du BRIEF-A, respectivement. Autrement dit, les patients qui éprouvent des difficultés d'initiation du langage sont conscients de cette difficulté et l'expriment par une plainte. Ainsi, contrairement à la plupart des autres tests des fonctions exécutives qui ont été utilisés dans les études précédentes, les tests de fluidité verbale sont aussi considérés comme des mesures de production du langage (Henry et Crawford, 2004).

Ces résultats négatifs (corrélations non-significatives) peuvent être expliqués par plusieurs éléments. Les outils utilisés pour mesurer la plainte exécutive pourraient ne pas bien représenter la perception du patient atteint de la MP au sujet de ses déficits en fonctions exécutives. Par exemple, selon Koster et al. (2015), leur questionnaire-maison ne serait pas une mesure écologique valide pour mesurer l'inhibition et le raisonnement abstrait. Le fait de ne pas utiliser d'outil pourrait aussi nuire à la vérification de la compréhension du patient par rapport à sa plainte exécutive. Fournir des exemples au

patient peut ne pas être suffisant. De plus, le fait de questionner le patient au sujet de ses difficultés devant un membre de la famille pourrait aussi influencer l'expression de la plainte (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016). Une autre explication est que les outils de mesures pour les déficits objectifs utilisés dans les études nommées précédemment (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Koerts et al., 2011; 2012; Koster et al., 2015; Lanni et al., 2014) pourraient ne pas bien représenter les difficultés exécutives dans la vie quotidienne des patients. Les tests neuropsychologiques utilisés sont structurés et essaient de mesurer un seul aspect de la cognition, ce qui n'est pas le cas des déficits cognitifs rencontrés dans la vie quotidienne. Il n'y a pas de participants atteints de démence dans l'échantillon proposé. De plus, les atteintes cognitives semblent de faible sévérité ; MMSE de 27,5/30, DRS-2 de 134,67/144 (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Koerts et al., 2011; 2012). L'échantillon de patients présenté dans les études sur le sujet de la plainte exécutive ne représente donc pas tout le continuum de sévérité des atteintes cognitives et a pu influencer l'expression de la plainte si les atteintes objectives étaient faibles.

L'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013) avance des résultats différents. Chez les patients présentant des difficultés objectives en fonctions exécutives, la plainte exécutive au BRIEF-A corrèle négativement avec la performance à la condition inhibition du *Color-Word Interference test*. Les patients qui ont donc une performance plus faible à ce test de la capacité d'inhibition des réponses réflexes rapportent moins de difficultés exécutives. Ils surestiment donc leur performance. Chez les patients ne présentant pas de difficultés objectives en fonctions exécutives, la plainte exécutive au BRIEF-A corrèle positivement avec la performance à la condition inhibition et flexibilité du *Color-Word*

Interference test. Un résultat brut plus élevé à ce test (et donc une performance plus faible, mais dans la normale) est lié à un score plus élevé au BRIEF-A (plus de plaintes exécutives). Donc, les patients présentant des difficultés objectives en fonctions exécutives n'auraient pas une bonne perception de leurs dysfonctions exécutives puisqu'il surestime leur performance en fonctions exécutives, alors que les patients ne présentant pas de difficultés objectives en fonctions exécutives auraient une bonne perception des déficits (moins sévères) en fonctions exécutives.

Dans l'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013), le fait de séparer les groupes par la présence ou non de déficits objectifs en fonctions exécutives est intéressant, mais a été fait à l'aide de seulement deux tests qui ne mesurent pas les fonctions exécutives dans leur ensemble. Les deux groupes se différencient par d'autres fonctions non-exécutives telles que le langage. De plus, les corrélations ne sont pas consistantes d'un test mesurant les fonctions exécutives à l'autre (*Trail Making Test* versus *Color-Word Interference test*). Une seule condition de l'un des deux tests corrèle significativement avec la plainte exécutive.

Selon la majorité des études précédentes, les PCS exécutives ne corrèlent pas avec les fonctions exécutives objectives; les patients MP auraient de la difficulté à percevoir leurs déficits en fonctions exécutives. Une seule étude rapporte une corrélation significative entre la plainte exécutive et les déficits objectifs en fonction exécutive, mais seulement chez des patients MP qui ont des atteintes objectives très légères en fonctions exécutives (Kudlicka, Clare et Hindle, 2013). Les limites méthodologiques des études précédentes soulèvent des doutes quant à l'exactitude de certains résultats.

Plaintes mnésiques subjectives (PMS) et problèmes mnésiques objectifs. L'étude de Lehrner et al., (2015) rapporte une surestimation du fonctionnement mnésique chez les MP-TCL amnésiques comparés au groupe contrôle. Cette surestimation est représentée par un haut score d'*awareness* qui est une soustraction du score z de la condition rappel différé du *Verbal Selective Reminding Test* au score total du *Forgetfulness Assessment Inventory*. Les MP-TCL amnésiques se plaignent peu de leurs difficultés mnésiques. Les groupes composés des patients atteints de la MP cognitivement intacts (MP-CS) et des MP-TCL non amnésiques ont quant à eux une bonne perception de leur fonctionnement mnésique. L'étude de Marino et al. (2009) ne rapportent aucune corrélation entre les résultats aux mesures mnésiques et les PMS chez les personnes avec MP. Les patients auraient donc de la difficulté à rapporter sous forme de plainte mnésique leurs difficultés objectives dans ce domaine. Par contre, dans cette même étude, les items concernant les PMS chez les personnes souffrant de MP sont corrélées négativement au score total du MMSE. Plus le score au Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) est élevé (plus de PMS), plus le score au MMSE est faible (plus d'atteintes cognitives objectives). L'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) ne rapporte pas d'association entre la plainte mnésique et les altérations au *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, au *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*, et le sous-test du *Logical Memory* du *Wechsler Memory Scale-4th Edition* dans le MP-TCL. Cependant, l'endossement d'un déficit par le patient était prédicteur d'un déficit objectif en mémoire dans 88% des cas. Pour en arriver à ces résultats, les auteurs ont utilisé deux analyses différentes. La première est un kappa de Cohen qui mesure l'accord inter-juges sur des caractères qualitatifs. La deuxième est une valeur positive prédictive.

Ces résultats peuvent être expliqués par plusieurs éléments. L'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) et Marino et al. (2009) n'utilisent pas de questionnaire pour mesurer la plainte mnésique, mais bien des questions directes ou un seul item d'un questionnaire. La plainte n'est donc pas évaluée de façon exhaustive. De plus, l'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) utilise des variables catégorielles. Les patients exprimaient une plainte ou non et avaient des atteintes objectives ou non. Cette méthode peut manquer de précision, puisqu'il est possible de mesurer la plainte et les atteintes objectives sur un continuum. La manière de mesurer la plainte mnésique dans l'étude de Lehrner et al. (2015) est différente des autres études sur le sujet. Le score d'*awareness* évalue la fréquence à laquelle les patients surestiment ou sous-estiment leur fonctionnement mnésique. Les résultats peuvent donc être différents des études qui utilisent une corrélation pour mesurer la force de la relation entre la plainte et les déficits objectifs.

Pour sa part, l'étude de Koster et al. (2015) rapporte une corrélation négative entre le résultat total obtenu au questionnaire-maison sur les PCS (incluant d'autres domaines que mnésique) et la performance des personnes avec MP aux mesures objectives de la mémoire épisodique (CVLT essais d'apprentissage 1 à 5 et rappel libre différé). Plus les patients ont de plaintes mnésiques, plus ils ont des difficultés objectives en mémoire. Ils auraient donc une bonne perception de leurs déficits mnésiques. Cependant, l'étude n'offre pas beaucoup d'information sur la sévérité des troubles objectifs et les patients ne se plaignent pas plus au sujet de leur mémoire que les participants contrôles. Cette absence de différence peut être expliquée par le fait que le groupe contrôle rapportait un niveau élevé de plainte mnésique. Selon l'étude de Sitek et al. (2011), les patients MP ont

une bonne perception de leurs déficits objectifs en mémoire. L'étude rapporte une corrélation négative entre le score total au *Self-Rating Scale of Memory Functions* (SRMF) et la performance objective à l'*Auditory Verbal Learning Test*. Lorsque le score au SRMF est élevé, et donc, que les patients rapportent plus de plaintes, le score à la mesure objective est plus faible. Les PMS nommées par le patient sont corrélées modérément avec les résultats obtenus aux mesures objectives de la mémoire. L'étude de Lehrner et al. (2014) rapporte des résultats semblables. Les résultats au test de mémoire épisodique verbale (*Verbal Selective Reminding Test*) sont corrélés positivement avec les PMS (mesurés par le *Forgetfulness Assessment Inventory*) chez les personnes souffrant de MP sans démence ce qui signifie que les patients qui ont des troubles de mémoire épisodique sont capables de les rapporter adéquatement. La plainte mnésique augmente avec la sévérité des atteintes cognitives en mémoire. Catégorisés selon les critères de Petersen et al. (2004), 10,4% du groupe MP cognitivement sain, 18,6% du groupe MP-TCL non amnésique et 30,8% du groupe MP-TCL amnésique présentaient des PMS significatives. Donc, avec plus d'atteintes en mémoire objectives, les patients rapportent plus de plaintes mnésiques. L'étude de Dujardin et al. (2010) rapporte des résultats semblables puisque le déclin cognitif objectif et la démence sont plus fréquents parmi les patients atteints de la MP qui rapportent des PCS, plus particulièrement, des plaintes mnésiques.

Les études utilisent des questionnaires conçus pour mesurer la plainte cognitive. Cependant, le questionnaire de la plainte de l'étude de Koster et al. (2015) inclut d'autres domaines que mnésique. Ce manque de spécificité peut avoir influencé les résultats. Seule l'étude de Dujardin et al. (2010) utilise les données de patients au stade de la

démence. Le continuum de sévérité des atteintes cognitives n'est donc pas représenté dans la majorité des études.

Les PMS semblent donc corrélés avec les problèmes mnésiques objectifs. Une minorité d'études rapportent des résultats contraires. La méthode pour mesurer la plainte et les analyses utilisées pour analyser la relation entre celle-ci et les atteintes objectives peuvent expliquer les résultats contradictoires.

Plaintes cognitives subjectives (PCS) et symptômes dépressifs, anxieux ou apathiques

Les patients atteints d'une dépression majeure en comorbidité avec la MP obtiennent des scores significativement plus élevés au DEX *version auto-rapportée* comparativement aux patients MP qui ne souffrent pas de dépression (Koerts et al., 2012). L'étude de Santangelo et al. (2014), qui utilise le *Parkinson's Disease Cognitive Questionnaire* pour mesurer la PCS, rapporte les mêmes résultats que l'étude de Koerts et al. (2012), mais chez des patients qui souffrent de symptômes dépressifs sous-cliniques. L'étude de Lanni et al., (2014) mentionne aussi que plus de symptômes dépressifs (rapportés par le patient sur la *Geriatric Depression Scale*; GDS) sont associés à plus de plaintes exécutives.

L'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013) ne rapporte aucune corrélation significative entre les plaintes exécutives et les symptômes dépressifs ou anxieux dans leur échantillon de personnes atteintes de MP. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que, en moyenne, les patients de cette étude n'atteignent pas le point de coupure de 8 sur aucune des deux sous-échelles de l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)

(Hung, Liu, Wang, Yao et Yang, 2012; Olsson, Mykletun et Dahl, 2005). Ils sont donc considérés comme ayant un niveau sous-clinique de symptômes dépressifs et/ou anxieux.

Les patients exprimant des plaintes mnésiques présentent plus de symptômes dépressifs sous-cliniques que les patients ne présentant pas de plaintes (Dujardin et al., 2010). Les patients atteints de la MP avec symptômes dépressifs ont significativement plus de plaintes mnésiques que les patients sans symptômes dépressifs (Lehrner et al., 2014). Le score total au *Beck Depression Inventory* (BDI) corrèle avec la plainte mnésique (Mack et al., 2013). Plus les symptômes dépressifs sont nombreux, plus les patients rapportent des problèmes au niveau mnésique (Marino et al., 2009; Santangelo et al., 2014; Sitek et al., 2011).

L'étude de Erro et al. (2014) ne rapporte aucune corrélation significative entre les PMS et les symptômes dépressifs ou anxieux dans leur échantillon de personnes atteintes de MP. Les participants atteints de la MP présentant des PCS ont un résultat plus élevé sur l'échelle de dépression du HADS que les patients qui n'ont pas de PCS, mais le résultat n'atteint pas le seuil statistique de significativité. Comme l'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013), ces résultats pourraient être expliqués par le fait que, en moyenne, les patients de cette étude n'atteignent pas le point de coupure de 8 sur aucune des deux sous-échelles de l'HADS (Hung, Liu, Wang, Yao et Yang, 2012; Olsson, Mykletun et Dahl, 2005). Ils sont donc considérés comme ayant un niveau sous-clinique de symptômes dépressifs et/ou anxieux.

L'étude de Koster et al. (2015) rapportent des résultats légèrement différents de ceux des études présentées précédemment. En effet, les patients MP ont obtenu des résultats au questionnaire maison sur les PCS (concernant les fonctions exécutives,

l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la fluidité verbale et la mémoire) qui ne corréleront pas avec des traits dépressifs, mais plutôt avec des traits anxieux (mesurés à l'aide du *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-Second Edition*). Par conséquent, plus les patients présentent des plaintes cognitives, plus ils sont anxieux. L'étude de Koster et al. (2015) n'utilise pas de questionnaire mesurant les symptômes dépressifs ou anxieux, mais bien un questionnaire sur les traits de personnalité.

Concernant les symptômes d'apathie et les PCS, peu d'études se sont penchées sur le sujet. Seule l'étude de Zgaljardic et al. (2007) rapporte que les symptômes d'apathie sont corrélés positivement avec la plainte exécutive. Les patients apathiques rapportent avoir plus de problèmes avec les fonctions exécutives que les patients MP non-apathiques. Cette étude est très pertinente, mais n'explore pas la plainte cognitive dans l'ensemble du continuum de la MP, car il n'y a pas de patients atteints de la démence dans l'échantillon.

Plaintes cognitives subjectives (PCS) et variables motrices,

sociodémographiques et cliniques

D'autres variables peuvent aussi possiblement prédire la plainte cognitive. Il s'agit du fonctionnement moteur (stades Hoehn et Yahr : 1 à 3), du fonctionnement des domaines cognitifs autres que les fonctions exécutives et la mémoire épisodique (attention et mémoire de travail, capacités visuo-spatiales et langage), ainsi que différentes variables sociodémographiques et cliniques telles que l'âge, l'éducation, le sexe, la durée de la maladie, la médication (LEDD; *Levodopa dose equivalent*), l'asymétrie des symptômes, le symptôme moteur dominant (tremblement, bradykinésie ou rigidité) et finalement l'autonomie fonctionnelle (score total au Système de Mesure de

l'Autonomie Fonctionnelle; SMAF). Peu d'études se sont penchées sur le sujet de ces autres variables potentiellement prédictives.

L'étude de Sitek et al. (2011) utilise un score de moyenne de différence absolue (*Absolute average difference score : AADS*). Pour obtenir le score *AADS*, la différence absolue entre le score du proche et celui du patient pour chaque item du questionnaire est additionnée et ensuite divisée par 18 (le nombre total d'items au questionnaire sur la plainte). Un score *AADS* élevé signifie une moins bonne entente entre le proche et le patient au sujet de la plainte mnésique. Une moins bonne entente entre le proche et le patient serait interprétée comme une mauvaise perception des déficits par le patient. L'étude rapporte une corrélation négative entre le score *AADS* et le nombre d'années d'éducation. Un score élevé *AADS* est lié à un niveau d'éducation plus faible. Les auteurs rapportent aussi une corrélation positive entre le score *AADS* et le score de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*. Ce score élevé corrélé au score *AADS* plus élevé signifie que les patients qui ont une moins bonne entente avec leur proche au sujet de la plainte mnésique sont atteints plus sévèrement par la MP. De comparer la perception du proche à celle du patient au sujet de la plainte est une méthode souvent utilisée, mais concernant le but du projet, il serait plus approprié de faire la comparaison entre les déficits subjectifs du patient et ses déficits objectifs.

L'étude de Lehrner et al. (2015) utilise un score d'*awareness* qui est une soustraction du score *z* de la condition rappel différé du *Verbal Selective Reminding Test* au score total du *Forgetfulness Assessment Inventory*. Un haut score d'*awareness* représente une surestimation du fonctionnement mnésique. L'étude de Lehrner et al. (2015) rapporte une corrélation négative entre le score d'*awareness* et le nombre

d'années d'éducation chez les MP-TCL amnésiques. Plus le score d'*awareness* est élevé, moins les patients sont éduqués. L'étude de Lehrner et al. (2015) rapporte une corrélation négative entre le score d'*awareness* et la mesure d'activité fonctionnelle (Bayer Activities of Daily Living Scale) chez les MP-CS et les MP-TCL non-amnésiques. Un score plus élevé d'*awareness* (une surestimation du fonctionnement mnésique) est lié à un score plus faible au *Bayer Activities of Daily Living Scale* et donc, moins d'atteintes au niveau fonctionnel. Le score d'*awareness* évalue la fréquence à laquelle les patients surestiment ou sous-estiment leur fonctionnement mnésique. Les résultats peuvent donc être différents des études qui utilisent une corrélation pour mesurer la force de la relation entre la plainte et les déficits objectifs.

L'étude de Koster et al. (2015) ne rapporte aucune corrélation significative entre la plainte cognitive (concernant les fonctions exécutives, l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la fluidité verbale et la mémoire) et l'âge, l'éducation, ainsi que le score UPDRS. Il n'y aurait donc pas de lien entre la plainte et ces variables. Il en est de même pour l'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013) qui ne rapporte pas de corrélation significative entre la plainte exécutive (score au BRIEF-A) et l'âge, le stade H&Y, la dose équivalente quotidienne de levo-dopa et la durée de la maladie. Il n'y aurait donc pas de lien entre la plainte exécutive et ces variables.

Plaintes cognitives subjectives (PCS) auto-rapportées versus les observations

d'un proche

Le nombre de PCS en lien avec les fonctions exécutives est semblable chez les patients aux stades 1 à 2,5 de H&Y et leurs proches au sujet des difficultés des patients (Koerts et al., 2011; Koerts et al., 2012; Sitek et al., 2013). Par contre, chez les patients

aux stades 2,5 et 3 de H&Y (MP modéré), le score au DEX *version auto-rapportée* est significativement plus élevé comparé au score du DEX *version du proche* (Koerts et al., 2012). Seule cette dernière étude compare les participants MP selon la sévérité des atteintes motrices, mais aucune ne compare les patients selon les atteintes cognitives. Il serait pertinent de mesurer les observations du proche avec celles de patient MP-TCL et MP-DÉM.

Selon les scores de divergence à l'*Everyday Memory Questionnaire – Revised* (EMQ), les patients atteints de la MP et d'un trouble du contrôle des impulsions ont une meilleure conscience de leurs problèmes de mémoire que les patients atteints de la MP sans trouble du contrôle des impulsions (Mack et al., 2013). Les réponses d'un patient atteint de la MP au sujet des PMS concordent avec les réponses de son proche, mais cela dépend de l'aspect de la mémoire mesuré par l'item du questionnaire (Sitek et al., 2011). Par exemple, les réponses concordaient au sujet d'items en lien avec la récupération verbale (phénomène du mot sur le bout de la langue ou se rappeler des nouvelles ou de noms connus) mais ne concordaient pas avec d'autres items tels que se rappeler des noms et visages de gens que l'on rencontre, le rappel d'événements qui se sont passés il y a longtemps ou l'habileté de suivre ce que les gens disent autour de soi. Les patients avaient tendance à surestimer leurs déficits cognitifs. Ils rapportaient plus de problèmes sur ces items que leurs proches. Selon les auteurs, certaines difficultés, comme celles en mémoire de travail, ont plus de chances d'être perçues par le patient que par son proche. Encore une fois, aucune étude précédente ne compare les patients selon les atteintes cognitives. Il serait pertinent de mesurer les observations du proche avec celles de patient MP-TCL et MP-DÉM.

Résumé des limites des études sur les plaintes cognitives subjectives (PCS)

Le nombre d'années pendant lesquelles les patients ont souffert de la MP est en moyenne de 10 ans dans les études sur les PCS. Les études de Pont-Sunyer et al. (2015) et de Erro et al. (2014) sont l'exception. Ces deux études recrutent des patients ayant reçu leur diagnostic respectivement un mois auparavant (Pont-Sunyer et al., 2015) et un peu plus d'un an avant le début de l'étude (Erro et al., 2014). La durée de la maladie chez les participants de Koerts et al. (2011), Koerts et al. (2012), Lanni et al. (2014), Lehrner et al., (2015) et Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016), est moindre (4.6, 5.1, 5.4, 7 et 8.4 ans respectivement) que celle enregistrée dans la majorité des études sur la PCS, car la plupart des participants des études sélectionnées souffrent de la maladie depuis plus de 10 ans (Dujardin et al., 2010; Koster et al., 2015; Lehrner et al., 2014; Mack et al., 2013; Sitek et al., 2011; Sitek et al., 2013; Somme et al., 2015). Par conséquent, la plupart des études réalisées à ce jour sur les PCS dans la MP ont recruté des participants dont la durée de la maladie correspond au stade modéré de la MP. Les études sur la PCS ne font donc pas de portrait global de la PCS chez divers groupes de patients dont la durée de la maladie diffère significativement. Les participants atteints de la MP dans la présente étude seront à différents stades moteurs de la maladie, et par conséquent le nombre d'années depuis le diagnostic variera d'un groupe à l'autre de patients. De ce fait, les PCS pourront être étudiées selon différentes durées de la MP et pourront fournir des pistes sur les stades moteurs de la MP les plus sensibles aux PCS.

De plus, la totalité des études sur les PCS rapporte des troubles cognitifs objectifs chez leurs participants ou, du moins, une partie des participants atteints de la MP. Seule l'étude de Marino et al. (2009) ne présentent pas les résultats à ce sujet. Cependant, les

études au sujet de la PCS dans la MP n'apposent pas le diagnostic de MP-TCL ou ne comparent pas les différents stades de la MP. Certaines études ont comme critère d'exclusion la démence, mais ne situent pas les participants au sujet de leur stade cognitif objectif (Koerts et al., 2011; 2012; Koster et al., 2015; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013; Mack et al., 2013; Santangelo et al., 2014; Sitek et al., 2011) ou ne fournissent pas d'informations à ce sujet (Lanni et al., 2014; Marino et al., 2009). Seules les études de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) et Lehrner et al. (2015), étudient la plainte chez les différents sous-types du TCL, mais pas au stade de la démence. Les études sur la PCS ne font donc pas de portrait global de la PCS dans tous les stades cognitifs objectifs possibles de la maladie. À l'exception de l'étude d'Erro et al. (2014), les études antérieures ne permettent pas d'explorer l'évolution des PCS dans la MP. Les participants atteints de la MP dans la présente étude seront à différents stades moteurs de la maladie (H & Y 1 à 3) et à différents stades de fonctionnement cognitif (intact cognitivement, MP-TCL et MP-DEM). De ce fait, les PCS pourront être étudiées selon différentes durées de la MP et pourront fournir des pistes sur les stades moteurs et cognitifs de la MP les plus sensibles aux PCS.

Les scores au MMSE chez les patients atteints de la MP dans huit études sur les PCS se situent entre 26.5 et 29 (Dujardin et al., 2010; Koerts et al., 2011; 2012; Lanni et al., 2014; Lehrner et al., 2014; 2015; Mack et al., 2013; Sitek et al., 2011; Sitek et al., 2013; Santangelo et al., 2014). Ceci suggère que les patients atteints de la MP n'étaient pas très atteints cognitivement dans ces études. Par contre, le MMSE n'est pas adapté chez la population souffrant de la MP, car il est peu sensible aux changements frontaux caractéristiques de cette maladie (Chou et al., 2010; Dubois et al., 2007; Zadikoff et al.,

2008). La présente étude utilise plutôt l'Échelle de démence de Mattis-2 (Mattis, 1988) pour mesurer le fonctionnement cognitif global à l'instar de ce qui a été fait dans les études de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016), de Dujardin et al., (2010), de Marino et al., (2009), et de Somme et al. (2015). L'Échelle de démence de Mattis est sensible au syndrome dysexécutif dans la MP et elle a été validée pour détecter le TCL et la démence dans la MP (Matteau et al., 2011; 2012).

Certaines études utilisent un questionnaire qui porte seulement sur les PMS, tel que le *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) (items *Perceived Cognition/Memory Dysfunction*) ou le *Cognitive Complaint Interview*, le *Self-Rating Scale of Memory Function* ou encore le *Forgetfulness Assessment Inventory* (Dujardin et al, 2010; Lehrner et al., 2014; 2015; Marino et al., 2009; Sitek et al., 2011). D'autres études utilisent uniquement un questionnaire sur les plaintes au sujet des fonctions exécutives, tel que le DEX (Koerts et al., 2011; 2012; Sitek et al., 2013) ou le BRIEF-A (Lanni et al., 2014; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013) alors que d'autres études proposent un outil, tel que le *Parkinson's Disease Cognitive Questionnaire* ou encore un questionnaire-maison, mesurant d'autres concepts en plus des plaintes au sujet de la mémoire et des fonctions exécutives (Koster et al., 2015; Santangelo et al., 2014). Certaines études n'utilisent qu'un item dans un questionnaire abordant la plainte dans la MP ou encore des questions directes lors d'une entrevue (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Erro et al., 2014; Somme et al., 2015). L'utilisation, dans la présente étude, d'un questionnaire mesurant les PMS (*Multifactorial Memory Questionnaire*; MMQ) en plus d'un questionnaire sur les plaintes concernant les fonctions exécutives (*DEX versions*

auto-rapportée et du proche) est intéressante puisqu'il analyse les deux domaines de façon plus complète que dans les études précédentes.

Plusieurs études ne font pas compléter leur questionnaire sur les PCS ou les symptômes psychologiques et comportementaux par un proche du patient (Dujardin et al., 2010; Erro et al., 2014; Lehrner et al., 2014; 2015; Marino et al., 2009). La validité des réponses du patient n'est donc pas optimale si des problèmes anosognosiques sont suspectés. Le présent projet prend en compte les réponses d'un proche du patient au DEX, à la GDS-15, à l'Échelle d'apathie de Starkstein (ÉAS) et au *Neuropsychiatric Inventory* (NPI).

Les principales études sur la PCS n'utilisent qu'une échelle sur la dépression telles que le *Geriatric Depression Scale*, l'Échelle de dépression de Montgomery et Åsberg, l'Inventaire de dépression de Beck ou la *Hospital Anxiety Depression Scale* pour mesurer les symptômes psychologiques et comportementaux (Dujardin et al., 2010; Erro et al., 2014; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013; Lanni et al., 2014; Lehrner et al., 2014; 2015; Marino et al., 2009; Santangelo et al., 2014; Sitek et al., 2011). La présente étude souhaite étudier les PCS en lien avec tous les symptômes psychologiques et comportementaux susceptibles d'affecter les personnes avec MP. Pour ce faire, le NPI est utilisé avec l'Échelle de Dépression Gériatrique (GDS-15) et l'Échelle d'apathie de Starkstein (ÉAS). Le NPI mesure douze symptômes psychologiques et comportementaux souvent présents dans la MP-DEM (Aarsland et al., 2007) tandis que la GDS-15 évalue les symptômes dépressifs et l'ÉAS, les symptômes d'apathie.

Le présent projet propose d'évaluer un large éventail de domaines cognitifs, en plus d'évaluer le fonctionnement cognitif global, les PCS et les troubles psychologiques

et comportementaux. La batterie neuropsychologique utilisée évaluera en effet l'attention et la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire épisodique et les habiletés visuo-spatiales, et ce, à l'aide de plusieurs tests pour chaque domaine, tel que recommandé par la *Movement Disorder Task Force* dans son article sur les critères diagnostiques du MP-TCL (Litvan et al., 2012).

Enfin, les principales études sur la PCS recueillent la sévérité de la maladie mesurée à l'aide de l'UPDRS, mais les caractéristiques motrices ne sont pas analysées en lien avec les PCS. La présente étude recueillera donc également ces données et pourra ainsi analyser la relation éventuelle entre les PCS et la présentation motrice.

Objectif

Le but de la présente étude est l'investigation et la compréhension des liens entre les PCS et leurs différentes variables prédictives possibles soient les DCO (score total à la DRS-2 et scores composites des cinq domaines cognitifs), les symptômes psychologiques et comportementaux tels que mesurés par l'Inventaire Neuropsychiatrique, l'Échelle de Dépression Gériatrique et l'Échelle d'Apathie de Starkstein, le score à une échelle d'autonomie fonctionnelle (le SMAF) et les données sociodémographiques et médicales : l'âge, l'éducation, le sexe, la durée de la maladie, la médication (LEDD), l'asymétrie des symptômes et le symptôme moteur dominant (tremblement, bradykinésie ou rigidité) chez des patients atteints de la MP dans les stades I à III de Hoehn & Yahr (1967), et présentant ou non des altérations cognitives. L'hypothèse générale est que le présent projet pourra mettre de l'avant plusieurs variables prédictives des PCS qui permettront de mieux comprendre les éléments pouvant influencer la perception du patient par rapport à ses troubles cognitifs. Éventuellement, les résultats de cette étude pourraient apporter de

nouvelles informations pour une formulation plus précoce du diagnostic de la MP-TCL et de la MP-DÉM.

Une des hypothèses principales soutient que les troubles exécutifs, tels que mesurés par le score composite des fonctions exécutives, vont être associés à la plainte au niveau des fonctions exécutives, telle que mesurée par le score au questionnaire sur la plainte exécutive (*DEX version auto-rapportée*), en raison des limites méthodologiques des études sur le sujet qui ont rapporté le contraire.

La PMS, mesurée par le questionnaire sur les plaintes mnésiques (MMQ), pourrait être prédite par les DCO en mémoire épisodique, tels que mesurés par le score composite de la mémoire épisodique.

Certaines variables incluses dans les SPC devraient ressortir comme étant des prédicteurs de la plainte cognitive exécutive et/ou mnésique. Les symptômes dépressifs, tels que mesurés par la GDS-15 devraient corrélérer positivement avec les PCS exécutives et mnésiques, et ce, dans tous les groupes diagnostiques. Les symptômes d'apathie, tels que mesurés par l'ÉAS devraient corrélérer positivement avec les PCS exécutives ou mnésiques, et ce, dans tous les groupes diagnostiques. Les autres symptômes psychologiques et comportementaux, comme l'anxiété, tels que mesurés par la NPI devraient corrélérer positivement avec les PCS exécutives et mnésiques, et ce, dans tous les groupes diagnostiques.

Il est plus difficile de se positionner au sujet des autres variables qui n'ont fait l'objet que de très peu d'études en lien avec la plainte cognitive : le fonctionnement moteur (les stades H&Y), ainsi que différentes variables sociodémographiques et cliniques : l'âge, l'éducation, la durée de la maladie, la médication (LEDD; Levodopa

dose équivalent), et l'autonomie fonctionnelle (score total au SMAF). Cependant, l'éducation et l'autonomie fonctionnelle ne devraient pas être associées à la plainte mnésique en raison des différences méthodologiques entre les études antérieures et le présent projet, dont les différentes mesures de la plainte. L'âge, l'éducation, le stade H&Y, la dose équivalente quotidienne de levo-dopa et la durée de la maladie ne devraient pas être associée à la plainte exécutive en raison des résultats non significatifs des études précédentes. Ces variables ont quand même été incluses dans la présente étude en raison des nombreuses limites méthodologiques de ces études antérieures.

Certaines variables n'ont pas fait l'objet d'études en lien avec la plainte cognitive et seront ajoutées dans la présente étude ; le fonctionnement cognitif des domaines cognitifs autres que les fonctions exécutives et mnésiques (scores composites de l'attention et de la mémoire de travail, capacités visuo-spatiales et langage), le sexe, l'asymétrie des symptômes, ainsi que le symptôme moteur dominant (tremblement, bradykinésie ou rigidité).

Concernant l'accord entre le patient et son proche au niveau de la plainte exécutive (*DEX version auto-rapporté et du proche*), le nombre de PCS en lien avec les fonctions exécutives devrait être semblable chez le patient et son proche chez les MP-CS et MP-TCL, mais le score au *DEX version auto-rapportée* devrait être plus élevé que le score du *DEX version du proche* chez les MP-DÉM.

Chapitre I : Méthode

Devis

Le devis de la présente étude est de type transversal. Il s'agit d'une étude comparative et corrélationnelle incluant des patients souffrant de MP regroupés selon le statut cognitif : MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM.

Participants

Les patients ont été recrutés par Dre. Mélanie Langlois et Dr. Stéphane Poulin respectivement du département des sciences neurologiques et du département de neuropsychiatrie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHU de Québec) de mai 2013 à mars 2016.

Les participants répondent aux critères d'inclusion suivants : 1) diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique (MP) selon les critères de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB) (Gibb et Lees, 1988; Hughes et al., 1993) (Voir Annexe 1); 2) apparition des premiers symptômes moteurs après l'âge de 50 ans; 3) MP dans les stades I à III de Hoehn & Yahr (H & Y) (Annexe 2) car les stades 4 et 5 impliquent des altérations motrices trop sévères pour permettre l'administration de tests neuropsychologiques; 4) stabilité du dosage de la médication antiparkinsonienne depuis au moins deux mois, et de celui des médicaments psychotropes et nootropes, depuis au moins trois mois lors de l'évaluation neuropsychologique.

Les participants sont exclus s'il y a présence de : 1) score ≥ 10 sur la GDS-15, pour éviter une influence marquée des symptômes de la dépression majeure sur l'évaluation cognitive; 2) symptômes de psychose active ou un changement dans les

antipsychotiques depuis moins de deux mois; 3) histoire de chirurgie ou de stimulation cérébrale profonde; 4) présence d'autres affections neurologiques, psychiatriques, vasculaires ou systémiques pouvant altérer significativement l'intégrité cérébrale et/ou cognitive; 5) antécédents d'abus d'alcool ou de substances, ainsi que 6) troubles visuels ou auditifs non corrigés.

Considérations éthiques

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique à la recherche du CHU de Québec (Hôpital de l'Enfant-Jésus) et du CHUM (Hôpital Notre-Dame à Montréal).

Mesures

Données sociodémographiques et médicales. Les données sociodémographiques et les informations médicales furent obtenues principalement via un questionnaire structuré spécialement adapté aux besoins de l'étude (Annexe 5). Les données spécifiques sur la MP, le diagnostic et les symptômes (p.ex. date du diagnostic, stade Hoehn & Yahr, asymétrie des symptômes, etc.) ont été extraits des dossiers médicaux des patients. Le symptôme dominant a été tiré du dossier médical (diagnostic du neurologue traitant). Sans l'information au dossier, celle-ci a été demandée directement au patient. La médication actuelle et le dosage de chaque patient ont été obtenus à l'aide du questionnaire structuré, ainsi qu'à l'aide des dossiers médicaux.

Batterie diagnostique. La batterie neuropsychologique a été élaborée en suivant les recommandations d'une évaluation de type II émises par le groupe de travail de la *Movement Disorder Society* (MDS) (Litvan et al., 2012). Les tests ont été administrés à la plupart des patients sur plusieurs rencontres (2), étalées sur 2 semaines pour éviter l'impact de la fatigue. Lorsque que les patients résidaient à l'extérieur de Québec, les

tests ont été administrés pendant une seule session, si leur état le permettait. Les prochains paragraphes indiquent d'abord la fonction cognitive mesurée et les tests utilisés pour ce faire.

Questionnaires mesurant les plaintes cognitives. 1. Le Questionnaire dysexécutif (DEX; Burgess, Wilson, Evans et Emslie, 1996) de la batterie *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS; Wilson et al., 1996) est administré au patient. Il comprend 20 questions et examine quatre aspects des fonctions exécutives : les émotions/personnalité, la motivation, le comportement et la cognition. Le patient doit indiquer pour chaque énoncé s'il s'agit de quelque chose qu'il ne vit jamais (0), rarement (1), parfois (2), assez souvent (3) ou très souvent (4). Plus le score est élevé, plus le patient rapporte des difficultés au niveau des fonctions exécutives. Le score maximal possible est de 80. Pour déterminer si le patient possède une bonne perception de son fonctionnement quotidien, un proche du patient répond également au questionnaire, lorsque cela est possible. Le DEX est sensible pour détecter les difficultés au niveau exécutif et possède une validité concurrente acceptable avec le *Patient Competency Rating Scale*, le *Quality of Life after Brain Injury* et le *Behavioural and Emotional Change Questionnaire* (Boelen, Spikman, Rietveld et Fasotti, 2009).

2. La dimension Habilités (traduction française de Fort et al., 2004) du Questionnaire de mémoire multifactoriel (*Multifactorial Memory Questionnaire* ou MMQ; Troyer et Rich, 2002) n'est administrée au patient que si celui-ci répond « oui » à une question de dépistage (« Avez-vous l'impression que votre mémoire se détériore ? »). Par la suite, le patient indique si la détérioration au niveau de la mémoire l'inquiète ou non. Le MMQ administré au patient s'intéresse aux PMS dans les activités de la vie quotidienne (p. ex.

oublie d'un rendez-vous, de payer les factures, etc.). Le répondant doit inscrire la fréquence à laquelle les erreurs sont survenues au cours des 2 dernières semaines à l'aide d'une échelle de 0 (toujours) à 4 (jamais). Le score total peut se situer entre 0 et 80. Un plus grand score indique de meilleures habiletés subjectives en mémoire. La validité de contenu est d'excellente qualité. L'accord inter-juge se situe entre 92 et 100 %, dépendamment des items. La fiabilité test-retest du MMQ est aussi de bonne qualité. En effet, 86 % de la variance totale du score lors du test-retest était attribuable à la variance réelle plutôt qu'à des effets d'un changement quotidien aléatoire chez le participant ou à l'effet de conditions environnementales (Troyer et Rich, 2002).

Fonctionnement cognitif global. L'Échelle de démence de Mattis, deuxième édition (DRS-2, *Mattis Dementia Rating Scale 2nd edition*; Jurica, Leitten et Mattis, 2001; Mattis, 1976) est constituée de cinq sous-échelles, soit l'attention, l'initiation/persévération, les capacités de construction, la conceptualisation et la mémoire qui comportent chacune plusieurs tests. Les questions sont présentées des plus difficiles aux plus faciles pour diminuer l'effet de fatigue. Un plus grand score (score total maximum possible = 144) indique un meilleur fonctionnement cognitif. Les points de coupure indicateurs de la sévérité de l'atteinte cognitive de Matteau et ses collaborateurs (2012) ont été utilisés dans le présent projet pour créer les 3 groupes diagnostiques. Ces points de coupure ont été obtenus sur une population québécoise francophone de personnes atteintes de la MP. Pour la création du groupe MP-DÉM, le point de coupure est $\leq 132/144$ avec une sensibilité et une spécificité parfaites. Pour la création du groupe MP-TCL, le point de coupure est $\leq 140/144$ (sensibilité de 86 % et spécificité de 54 %) (Matteau et al., 2011 ; 2012). Le groupe des participants MP cognitivement intacts devait

donc obtenir un score $\geq 141/144$. Des données normatives portant sur 432 francophones sains âgés de 50 à 85 ans de la province de Québec sont aussi disponibles (Lavoie et al., 2013). La MDS recommande l'administration de la DRS-2 pour l'évaluation de patients qui pourraient être atteints de démence (Dubois et al., 2007) ou d'un trouble cognitif léger (Litvan et al., 2012). La validité de l'échelle globale et des sous-échelles s'est avérée de bonne qualité pour mesurer la plupart des capacités cognitives dans la MP (Aarsland et al., 2003; Brown et al., 1999; Llebaria et al., 2008; Matteau et al., 2011; 2012; Villeneuve et al., 2011). La sous-échelle de la mémoire et, de façon moins importante, celles sur l'initiation/persévérance et la conceptualisation départagent souvent le mieux la MP-DÉM du MP-TCL (Llebaria et al., 2008).

Attention et mémoire de travail. 1. Le Trail Making Test (TMT) version D-KEFS (Delis, Kaplan et Kramer, 2001) est constitué de 5 conditions. Lors du TMT-condition 1, qui évalue le balayage visuel, le sujet doit barrer tous les cercles contenant le chiffre 3 qui figurent parmi des cercles contenant d'autres nombres et des lettres. Dans les conditions 2 et 3 du TMT, qui évaluent la poursuite visuelle, le sujet doit relier les nombres en ordre croissant et les lettres en ordre alphabétique, respectivement. Lors du TMT-condition 4, qui évalue l'attention divisée et la flexibilité mentale, le participant doit relier en alternance une lettre et un chiffre selon l'ordre numérique et alphabétique (1-A-2-B-3-C...) le plus rapidement possible. Le score de la condition 4 est inclus dans le score composite des fonctions exécutives. Finalement, le TMT-condition 5 évalue la vitesse psychomotrice. Le sujet doit suivre un tracé pointillé. Dans l'ensemble des conditions, le participant se doit d'effectuer la tâche le plus rapidement et le plus précisément possible, sans lever le crayon. Les scores sont le temps d'exécution pour chacune des 5 conditions.

Des données normatives sont documentées pour des individus de 15 à 89 ans (Delis et al., 2001). Le TMT est un outil diagnostique valide pour le MP-TCL (Biundo et al., 2013) et est utilisé fréquemment dans la population parkinsonienne (Ardouin et al., 1999; Ridgel, Kim, Fickes, Muller et Alberts, 2011; Thaler, Allen, Hart, Boucher, McMurray et Mayfield, 2012).

2. La Tâche Interférence-Mots-Couleurs (*Stroop*) version D-KEFS (Delis et al., 2001) évalue la capacité de maintenir un but et d'inhiber des réponses en plus de mesurer l'attention sélective et la flexibilité cognitive (Strauss, Sherman et Spreen, 2006). Lors de la condition 1 (perception et dénomination des couleurs), le patient doit nommer la couleur de 50 carrés le plus rapidement possible. Lors de la condition 2 (capacité de lecture), le sujet doit lire les 50 noms de couleur le plus rapidement possible. Lors de la condition 3, le patient doit nommer la couleur de l'encre dans laquelle un mot (nom d'une couleur) est inscrit. Ces mots sont inscrits dans une encre de couleur différente du mot présenté (ex : le mot rouge est écrit à l'encre bleue). Cette condition mesure la capacité d'inhibition. La condition 4, mesure les fonctions exécutives (l'inhibition et la flexibilité mentale). Lors de la condition alternance, certains mots sont encadrés. Le mot encadré doit être lu plutôt que de nommer la couleur de l'encre. Le score est calculé selon le temps d'exécution de chaque tâche. Le temps de la condition 1 est soustrait au temps de la condition 3, ainsi que la condition 4 moins la condition 1, afin d'isoler la capacité d'inhibition. Le nombre de réponses incorrectes est aussi comptabilisé dans les conditions 3 et 4 (Strauss et al., 2006). Des données normatives pour des individus de 8 à 89 ans sont documentées (Delis et al., 2001). La validité du *Stroop* a été démontrée dans

la MP pour mesurer les dysfonctions exécutives (Janvin, Aarsland et Larsen, 2005). Les scores des conditions 3 et 4 sont inclus dans le score composite des fonctions exécutives.

3. Le paradigme de la Double tâche (Della Sala, Baddeley, Papagno et Spinnler, 1995) évalue l'intégrité de l'administrateur central de la mémoire de travail (Baddeley et Hitch, 1974). Ce test comporte trois parties. La première partie du test mesure le fonctionnement du buffer phonologique et de la boucle articulatoire. Il s'agit d'une tâche de répétition de chiffres. Le participant doit répéter correctement trois séries de chiffres d'une même longueur avant de passer aux séries comportant un plus grand nombre de chiffres. L'empan mnésique verbal correspond au nombre de chiffres inclus dans la dernière série correctement répétée. Ensuite, le participant doit répéter le plus de séries de chiffres possibles de la longueur de son empan verbal, pendant deux minutes. Afin de contrôler pour la longueur de l'empan mnésique, le score est calculé par un ratio du nombre de séries correctement répétées par rapport au nombre total de séries répétées. La deuxième partie du test mesure le fonctionnement du calepin visuo-spatial. Dans cette partie, le participant doit marquer d'une croix, le plus rapidement possible, chaque carré sur les feuilles d'évaluation contenant chacune 80 carrés, en suivant le chemin désigné par des lignes simples reliant les carrés entre eux. Ce test dure deux minutes. Le score correspond au nombre de croix correctement inscrites dans les carrés. La troisième étape, mesurant le fonctionnement de l'administrateur central, consiste en une condition de double tâche. Le participant doit répéter des séries de chiffres de la longueur de son empan verbal en même temps qu'il accomplit la tâche de poursuite visuelle. Le score de la double tâche est mesuré grâce à un indice composite U qui se calcule selon l'équation présentée à l'Annexe 6 (Della Sala, Foley, Beschin, Allerhand et Logie, 2010). Des

données normatives sont disponibles grâce à un échantillon de 486 individus sains âgés de 16 à 88 ans (Della Sala et al., 2010). Ce test constitue une mesure d'évaluation sensible de la mémoire de travail et est utilisé extensivement dans la MP sans démence (Dalrymple-Alford, Kalders, Jones et Watson, 1994).

4. Le test Répétition de chiffres à l'envers de l'Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (WAIS-IV; Wechsler, 2008) évalue notamment le fonctionnement de la boucle phonologique (Baddeley, 1992) de la mémoire de travail (Lezak et al., 2012). Le patient doit répéter à l'envers des séries de chiffres de longueur croissante énoncées verbalement par l'examineur. La quantité de chiffres correctement répétés est considérée comme un indicateur de la taille de la capacité attentionnelle (empan verbal envers). Dans la WAIS-IV, l'empan maximum est de 8 chiffres. Des données normatives pour des individus âgés jusqu'à 90 ans sont disponibles. Ce test a démontré une bonne sensibilité pour détecter les troubles en mémoire de travail chez des patients MP (Woods et Tröster, 2003). C'est donc un outil diagnostique valide pour le MP-TCL (Biundo et al., 2013).

Fonctions exécutives. 1. La condition 4 du TMT version de la D-KEFS (Delis et al., 2001).

2. Les conditions 3 et 4 (Inhibition, ainsi qu'Inhibition et Alternance) du *Stroop* version D-KEFS (Delis et al., 2001).

3. Le sous-test Similitudes de la WAIS-IV (Wechsler, 2008) mesure la capacité d'abstraction verbale (raisonnement abstrait) (Lezak et al., 2012). Le patient doit dire en quoi deux mots sont semblables (ex : De quelle façon une fourchette et une cuillère sont-elles semblables ?). Les réponses les plus abstraites se méritent 2 points alors que les

réponses concrètes ou partiellement abstraites se méritent 1 point et les réponses incorrectes, 0 point. Le score maximum possible est de 36. Ce sous-test est validé pour les francophones du Canada avec un échantillon substantiel. Il a également été validé pour évaluer les déficits cognitifs dans la MP (Muslimovic et al., 2005).

4. Le Test du dessin de l'horloge-dessin libre (CDT, *Clock Drawing Test* ; Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy et McGuire, 1992). Le dessin libre sollicite les aspects exécutifs (planification spatiale) (Caffarra et al., 2011) et visuo-constructifs ainsi que la mémoire sémantique. Le patient doit dessiner une horloge avec tous ses chiffres et les aiguilles qui indiquent 11h10 ou 8h20. Le score total de l'échelle quantitative de Rouleau et collaborateurs (1992) est de 10 points (Annexe 7). Plus le score est élevé, meilleure est la performance. Ce test s'avère sensible aux déficits visuo-spatiaux et visuo-constructifs ainsi qu'aux fonctions exécutives en plus de pouvoir dépister la démence (Strauss et al., 2006). Des données normatives sont documentées pour un échantillon de patients MP, de patients MA et un groupe contrôle (Ryan, Glass, Bartels et Paolo, 2009).

Langage. 1. La fluidité lexicale (avec les lettres T, N et P) est une mesure exécutive de la capacité de récupération et d'initiation du mot (Baldo, Schwartz, Wilkins et Dronkers, 2006). Le sujet doit nommer le plus de mots différents possible commençant par une lettre de l'alphabet (T, N et P). Le score est le nombre de mots corrects nommés en une minute, pour chacune des lettres. Des données normatives de l'Étude sur la Santé et le Vieillissement au Canada (ESVC-2) (1996) sont documentées pour une population canadienne francophone. Ce test est valide pour mesurer la fluence verbale lexicale dans la MP (Obeso, Casabona, Bringas, Álvarez et Jahanshahi, 2012).

2. La fluidité sémantique (animaux) est une mesure de la mémoire sémantique (Baldo et al., 2006) et du langage. Le sujet doit nommer le plus d'animaux possible. Le score est le nombre de mots corrects nommés en une minute. Les données normatives de l'ESVC-2 (1996) pour une population canadienne francophone ont été utilisées. Ce test est valide pour mesurer la fluence verbale sémantique dans le MP-TCL et la MP-DÉM (Henry et Crawford, 2004; Obeso et al., 2012).

3. Le test de dénomination de Boston - deuxième édition (BNT-2)- (Goodglass, Kaplan et Barresi, 2000). La version du BNT-2 administrée est celle utilisée par l'ESVC-2 (Canadian Study of Health and Aging, 1996; Tuokko, Gabriel, et le CSHA Neuropsychology Working Group, 2006) qui est constituée de 15 items. Le BNT-2, qui comprend 15 illustrations, est une tâche de dénomination verbale sous confrontation visuelle avec une difficulté croissante au niveau de la familiarité des images. Les réponses exactes sans indice, avec indices sémantique et phonémique sont additionnées pour former le score total. Le score maximal possible est de 15. Les données normatives pour la population canadienne francophone par l'ESVC-2 ont été utilisées. Le BNT-2 est valide pour mesurer les déficits cognitifs de production verbale dans la population MP (Muslimovic et al., 2005).

Mémoire épisodique. 1. Le *California Verbal Learning Test* – 2ième édition (CVLT-II; Delis, Kramer, Kaplan et Ober, 2000) évalue la mémoire épisodique verbale (i.e. encodage, rétention et consolidation, récupération, stratégies d'associations sémantiques, indigage sémantique). L'examineur présente oralement au participant une liste de 16 mots (liste A) à cinq reprises pendant la phase d'apprentissage. Après chacun des cinq essais, le participant doit nommer le plus de mots possible de la liste. Après les

cinq essais d'apprentissage, le participant doit apprendre une nouvelle liste de 16 mots (liste B interférente). Cet apprentissage est immédiatement suivi d'un rappel libre de cette liste B. Ensuite, le participant doit tenter de se rappeler librement du plus de mots possible de la première liste (liste A) (condition de rappel libre immédiat). Il doit ensuite se rappeler du plus de mots possible de la liste A avec l'aide de l'indication sémantique (condition de rappel indicé immédiat). Après un délai de 20 minutes (comblé par d'autres tests dans une modalité autre que verbale), l'examineur demande au participant de rappeler à nouveau le plus de mots possibles de la liste A (condition de rappel libre différé). La tâche de rappel indicé est ensuite administrée (condition de rappel indicé différé). Finalement, le patient doit reconnaître les 16 mots de la liste A parmi des distracteurs (tâche de reconnaissance) (Delis et al., 2000). Le nombre de mots correctement rappelés lors des essais d'apprentissage, du rappel libre et indicé à court et long terme, ainsi que le score à la condition de reconnaissance sont utilisés dans le score composite de la mémoire épisodique. Des données comparatives sont disponibles pour chacun des scores du CVLT-II dans une étude comparant le profil mnésique de patients MP et de sujets contrôles (Massman, Delis, Butters, Levin et Salmon, 1990). Le CVLT-II s'est avéré utile pour détecter spécifiquement les troubles de mémoire épisodique verbale chez des patients MP sans démence (Aarsland, Brønnick et Fladby, 2011), ainsi que dans la MP-DÉM (O'Brien, Wadley, Nicholas, Stoverb, Watts et Griffith, 2009).

2. Le Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) (Benedict, Schretlen, Groninger, Dobraski et Shpritz, 1996) évalue l'apprentissage visuel, la mémoire épisodique visuelle ainsi que certains aspects visuo-constructifs (Strauss et al., 2006). Le participant doit mémoriser six figures géométriques simples et doit ensuite reproduire le

plus de figures dont il peut se rappeler, en respectant la disposition qu'elles avaient sur la feuille d'apprentissage, et ce, sans contrainte de temps. Après un délai d'environ 25 minutes (comblé par d'autres tests de nature différente), l'examineur demande au patient de reproduire les figures à nouveau (condition de rappel différé). Le test se termine avec une condition de reconnaissance différée où le sujet doit identifier les 6 cibles parmi 6 distracteurs. Le score pour chaque figure rappelée librement varie entre 0 et 2 dépendamment de la précision et de la localisation du dessin. Le score maximum possible pour chaque essai, pour le score d'apprentissage ainsi que pour le rappel différé est de 12. Des données normatives pour plusieurs tranches d'âges (18-88 ans) sont documentées, notamment grâce à un échantillon de validation de la version révisée comptant 456 adultes sains et 261 patients neuropsychiatriques (Benedict et al., 1996). Ce test est valide pour mesurer les déficits de la mémoire épisodique visuelle chez les MP-TCL (Amick, Grace et Chou, 2006).

Habilités visuospatiales. 1. Le test de jugement d'orientation des lignes de Benton ou BJLO-30 items; Benton, Varney et Hamsher, 1978) mesure la perception visuo-spatiale et l'attention visuelle (Strauss et al., 2006). Le sujet doit appairer deux lignes droites d'orientation différentes avec les deux lignes du livret de réponses ayant la même orientation parmi un choix de 11 lignes numérotées formant un demi-cercle de 180 degrés. Le présent projet utilise le système de cotation quantitatif du manuel du test (nombre de réponses correctes). Le score maximal possible est de 30. Des données normatives sont disponibles pour les individus âgés de 7 à 96 ans (Benton et al., 1978; Strauss et al., 2006). Ce test est valide pour mesurer les déficits au niveau visuo-spatial dans la MP (Alegret et al, 2001).

2. La forme abrégée du Benton Facial Recognition Test (BFRT; Benton et Van Allen, 1968; Christensen, Riley, Heffernan, Love et McLaughlin, 2002) évalue la capacité visuo-perceptuelle à reconnaître des visages non familiers sans composante mémorielle (Strauss et al., 2006). Lors des premiers items, le participant doit associer un visage vu de face avec le même visage cible présenté plus bas dans la page parmi cinq autres distracteurs. Ensuite, un visage vu de face est présenté et le sujet doit identifier les trois cibles représentant ce visage sous différents angles parmi les 3 autres distracteurs. Chaque bonne réponse donne 1 point. Le score maximal possible de la version abrégée est de 27. Le score est ensuite converti en score de la version longue. Des données normatives sont documentées pour les individus âgés de 6 à 90 ans. Le BFRT s'est avéré sensible pour évaluer les capacités visuo-perceptuelles concernant les visages chez des patients atteints de la MP-DÉM (Levin et al., 1991) et de MP-TCL (Levin, Llabre et Weiner, 1989).

3. La condition « copie » du Dessin de l'horloge (Rouleau et al., 1992) fait office de troisième test évaluant les habiletés visuo-constructives (Novelli et al., 1986). Le patient doit copier un dessin représentant une horloge qui indique 11h10 ou 8h20. C'est la méthode de cotation quantitative de Rouleau et collaborateurs (1992) qui est utilisée. Le score total de l'échelle quantitative est sur 10 points. Des données normatives sont documentées pour un échantillon de patients MP, de patients MA et un groupe contrôle (Ryan et al., 2009).

Symptômes psychologiques et comportementaux (SPC). 1. L'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI, *Neuropsychiatric Inventory*) - version originale à 12 items (Cummings, Mega, Gray, Rosenberg-Thompson, Carusi et Gornbein, 1994) est

administré à un proche qui doit répondre au sujet des comportements du patient au cours du dernier mois. Le NPI évalue les symptômes psychologiques et comportementaux que l'on retrouve habituellement chez les patients atteints de démence : les hallucinations, les délires, l'agitation/agressivité, la dysphorie/dépression, l'anxiété, l'irritabilité, la désinhibition, l'euphorie, l'apathie et les comportements moteurs aberrants, les troubles du sommeil et les troubles alimentaires (Cummings et al., 1994 ; Cummings, 1997). Chaque item commence par une question préliminaire. Si le proche répond négativement à cette question, l'examineur peut passer à l'item suivant. Si le proche répond positivement, quelques questions complémentaires sont posées auxquelles le proche doit répondre par oui ou par non. Par la suite, si la réponse à la question préliminaire est confirmée, l'examineur doit déterminer la fréquence (1- rarement à 4- très fréquemment), la gravité (1-léger à 3- important) et la détresse du proche (0- pas du tout à 5- très sévèrement). Le score de la gravité (de 1 à 3 points) est multiplié par le score de la fréquence (de 1 à 4 points) pour chacun des 12 items. Les scores de chacun des 12 items ainsi obtenus sont ensuite additionnés pour obtenir le score total, pour un maximum possible de 144 points. L'accord inter-juge lors de la cotation du NPI chez des patients atteints de la MP est élevé ; il varie de 0.84 à 0.96 selon les items (Aarsland et al., 1999). Le NPI présente aussi des valeurs adéquates pour la validité de construit (Cummings et al., 1994; Lezak et al., 2004).

2. La version à 15 items de l'Échelle de Dépression Gériatrique (GDS, *Geriatric Depression Scale*) (Yesavage et Sheikh, 1986) est administrée au patient et au proche. La GDS évalue la présence de symptômes dépressifs. Les 15 questions sont répondues par un Oui ou un Non. Chaque réponse représentant un symptôme de la dépression vaut 1

point. Le score total maximum possible est de 15. Un score de 0 à 5 indique un état normal ; un score entre 5 et 9 indique une forte probabilité de dépression et un score de 10 et plus indique presque toujours la présence d'une dépression majeure. La validité concernant le diagnostic de la dépression dans la MP est très élevée avec un score de 4 ou 5 (spécificité = 87%, sensibilité = 88%) (Weintraub, Oehlberg, Katz et Stern, 2006). Le score de la version patient a été retenu pour les analyses.

3. L'Échelle d'Apathie de Starkstein (ÉAS; Starkstein et al., 1992) est administrée au patient et au proche. L'ÉAS comporte 14 questions. Le patient doit répondre (pas du tout, un peu, oui ou beaucoup) aux questions en fonction des symptômes présents actuellement ainsi qu'au cours des quatre dernières semaines qui viennent de s'écouler. Le score maximal possible est de 42. Plus le score est élevé, plus le patient rapporte des symptômes d'apathie. Le point de coupure suggéré pour indiquer la présence d'apathie pour les patients parkinsoniens est ≥ 14 points. L'ÉAS possède une bonne fiabilité inter-juge ($r = 0.81$, $df = 10$, $p < 0.01$) et test-re-test ($r = 0.90$, $df = 10$, $p < 0.01$), en plus d'une consistance interne adéquate (Starkstein et al., 1992). Le score de la version patient a été retenu pour les analyses.

Questionnaire sur l'autonomie fonctionnelle. L'autonomie fonctionnelle a été mesurée à l'aide du Système de Mesure de l'Autonomie Fonctionnelle (SMAF; Hébert, Carrier et Bilodeau, 1988). La partie du SMAF utilisée dans le présent projet évalue les activités instrumentales selon huit tâches domestiques : entretenir la maison, préparer les repas, faire les courses, faire la lessive, utiliser le téléphone, utiliser les moyens de transport, prendre ses médicaments et gérer son budget. Pour chaque tâche, une cote de 0 à -3 est donnée. La cote 0 représente une autonomie complète, les cotes de 0,5 et -1

indiquent que le patient peut exécuter la tâche, mais avec difficulté ou qu'il nécessite une stimulation ou une surveillance, respectivement. Une cote de -2 correspond à un besoin d'aide pour compléter la tâche, alors qu'une cote de -3 indique une incapacité complète. Le score total se situe donc entre 0 et -24. L'examineur peut aussi indiquer si le patient souffre d'un handicap pouvant entraver la tâche domestique. Le SMAF possède une bonne fidélité test-re-test (KPM = 0,69, CCI = 0,95) et inter-juges (KPM = 0,75, CCI = 0,96) lorsqu'il est administré à une population âgée (Desrosiers, Bravo, Hébert et Dubuc, 1995).

Analyses statistiques

Des analyses descriptives (moyennes et écarts-types) des scores obtenus aux mesures objectives et subjectives ont été effectuées. Cinq scores composites ont été calculés pour les résultats aux tests cognitifs objectifs inclus dans chacun des cinq domaines cognitifs suivants: langage, attention et mémoire de travail, fonctions exécutives, fonctions visuo-spatiales et mémoire épisodique. Les tests et les scores qui composent chacun des cinq scores composites sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1

Scores composites

Domaines	Tests neuropsychologiques
Attention et mémoire de travail	TMT, scores totaux aux conditions 1-2-3 : balayage visuel, séquence de nombres et séquence de lettres ; <i>Stroop</i> , scores totaux aux conditions 1 et 2 : dénomination de couleurs et lecture de mots ; Paradigme de la double tâche, score total ; Sous-Test Répétition de chiffres à l'envers de la WAIS-IV, score total.
Fonctions exécutives	TMT, score de la condition 4 : alternance lettre-nombre ; <i>Stroop</i> , scores des conditions 3 et 4 : Inhibition, Inhibition et Alternance ; Sous-test Similitudes de la WAIS-IV, score total ; Test de l'horloge, score de la condition dessin libre.
Mémoire épisodique	CVLT-II, score total aux essais 1-5, scores de rappel libre et indicé court et long, score à la condition de reconnaissance ; BVMC-R, score total aux essais 1-3, score Apprentissage (meilleur score à l'essai 2 ou 3 moins l'essai 1) et score de rappel différé.
Fonctions visuo-spatiales	Test de jugement d'orientation des lignes de Benton, score total des réponses correctes ; Benton Facial Recognition Test, score total des réponses correctes ; Copie du Dessin de l'horloge, score total.
Langage	Fluidité lexicale, score total du nombre de mots produits sans erreur ; Fluidité sémantique, score total du nombre de mots produits sans erreur ; Test de dénomination de Boston, score total (réponses exactes sans indice, avec indice sémantique et indice phonémique).

La méthode de régression pénalisée *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO; Tibshirani, 1996) a été utilisée comme méthode de sélection des

prédicteurs de la plainte de dysfonctions exécutives mesurée par le score total du DEX. Ces prédicteurs potentiels sont les suivants : le fonctionnement moteur (stade Hoehn et Yahr : 1 à 3), le fonctionnement cognitif (score total à la DRS-2 et scores composites des cinq domaines cognitifs), les symptômes psychologiques et comportementaux rapportés par le patient (GDS-15 et ÉAS), ainsi que les différentes variables sociodémographiques et cliniques : l'âge, l'éducation, le sexe, la durée de la maladie, la médication (LEDD), l'asymétrie des symptômes, le symptôme moteur dominant (tremblement, bradykinésie ou rigidité) et l'autonomie fonctionnelle (score total au SMAF). La méthode de régression pénalisée LASSO rétrécit les coefficients vers zéro de façon continue et produit un modèle parcimonieux. Cette méthode de sélection permet de choisir les valeurs prédictives de la plainte cognitive dans le but d'analyser le meilleur modèle possible. La méthode du LASSO est avantageuse lorsque le nombre de données est élevé par rapport au nombre de patients, comme dans le cas de la présente étude (Tibshirani, 1996; Zhao et Yu, 2006).

Par la suite, une analyse de régression linéaire multiple a été utilisée sur les variables prédictives déterminées par la méthode de régression pénalisée du LASSO. La plainte cognitive est représentée par le score total du DEX *version auto-rapportée* alors que les variables prédictives choisies ont été traitées comme variables indépendantes. Cette analyse permet de mesurer la force du lien entre les variables sélectionnées et la plainte cognitive. Le test Shapiro Wilk a été utilisé pour vérifier la distribution normale ou non des données.

Par la suite, des analyses *post-hoc* ont été réalisées. Un test d'égalité de corrélation par la transformation de Fischer par sous-groupe (MP-CS, MP-TCL et MP-

DÉM) a été utilisé sur les résultats de l'analyse de corrélation de Pearson produite entre les variables déterminées par la méthode LASSO (score composite des fonctions exécutives, score total de l'ÉAS et de la rigidité comme symptôme dominant) et le score total au DEX *version auto-rapportée*. Cette analyse a pour objectif de déterminer si la force de la relation entre les trois variables choisies et le score total au DEX *version auto-rapportée* est semblable d'un groupe diagnostique à l'autre.

Pour déterminer quels tests mesurant les dysfonctions exécutives sont les mieux reliés à la plainte exécutive, une analyse de corrélation de Pearson a été utilisée pour mesurer la relation entre les scores aux tests mesurant les fonctions exécutives (TMT, score total de la condition 4 : alternance lettre-nombre ; *Stroop*, scores totaux des conditions 3 et 4 : Inhibition, Inhibition et Alternance ; score au sous-test Similitudes de la WAIS-IV, et Test de l'horloge, score de la condition dessin libre) et le score total au DEX *version auto-rapportée*.

Il n'est pas possible d'utiliser le score total au MMQ pour les analyses puisque seuls les participants qui ont l'impression que leur mémoire se détériore ont répondu au questionnaire. Par contre, tous les participants ont répondu à cette question préliminaire au sujet de la plainte mnésique : « Avez-vous l'impression que votre mémoire se détériore ? ». Les participants ont donc été séparés en trois groupes, selon leur réponse à la question préliminaire. Le premier groupe est composé de participants qui ne rapportent pas de plainte mnésique, le second groupe inclut des participants qui rapportent une plainte mnésique, mais qui ne s'en inquiètent pas, et finalement le troisième groupe est composé de participants qui rapportent une plainte mnésique et qui ont des inquiétudes à ce sujet. Une ANOVA à un facteur a été utilisée pour déterminer la présence ou non

d'une différence entre les trois groupes (selon la réponse à la question préliminaire au sujet de la plainte mnésique) au sujet du score composite de la mémoire épisodique. Un test de Khi^2 a ensuite été utilisé pour vérifier la présence d'une différence entre les groupes diagnostiques (MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM) sur la réponse à la question préliminaire au sujet de la plainte mnésique.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SAS, version 9.4 (*SAS Institute Inc.*).

Chapitre II : Résultats

Au départ, cinquante-deux patients ont été inclus dans l'étude. Par la suite, deux patients ont été exclus. Le premier patient a été exclu, car son score total à la GDS-15 est de ≥ 10 et rencontre donc le critère d'exclusion concernant la sévérité des symptômes de la dépression majeure. Le deuxième patient a été exclu puisqu'il présente des résultats aberrants qui ne peuvent être expliqués. Le nombre total de patients sur lesquels vont porter les analyses de la présente étude est donc de cinquante.

Les caractéristiques démographiques des participants sont présentées dans le Tableau 2. Une inspection visuelle des résultats du Tableau 2 révèle que les patients des trois groupes se retrouvent en moyenne dans le stade II (2,13 à 2,5) de Hoehn et Yahr, ce qui signifie qu'ils sont dans un stade relativement léger de la maladie de Parkinson. Les patients souffrant de tremblements comme symptôme dominant sont plus nombreux, et ce, dans tous les stades de la maladie. Le groupe MP-CS est celui, parmi les trois groupes diagnostiques, qui compte le pourcentage le plus élevé de patients souffrant de rigidité comme symptôme dominant. Dans les groupes MP-CS et MP-DÉM, les patients ont plus de symptômes du côté gauche, tandis que les patients MP-TCL présentent plus de symptômes à droite. L'inspection visuelle des résultats révèle une grande variabilité des dosages de la LEDD dans le groupe MP-CS (écart-type de 638,01). Bien qu'il n'y ait pas d'analyse de variance pour le confirmer, la variabilité semble moins grande dans le groupe MP-TCL (écart-type de 346,81). Les participants sont en majorité des hommes.

Les moyennes et écarts-types obtenus par les participants aux mesures cognitives objectives et aux questionnaires sur la plainte cognitive sont illustrés dans le Tableau 3. Selon les moyennes et écarts-types obtenus aux mesures cognitives objectives, les

participants MP-TCL ont un fonctionnement légèrement inférieur à la moyenne, tandis que les MP-DÉM ont un fonctionnement déficitaire au niveau des fonctions exécutives, en mémoire épisodique et dans le domaine du langage. Une analyse visuelle des résultats indique que les MP-DÉM avaient des difficultés cognitives plus sévères (cotes z de -0,28 à -2,05) que celles des MP-TCL (cotes z de -0,11 à -0,69) dans tous les domaines cognitifs évalués objectivement. Les résultats des MP-CS se retrouvent tous, quant à eux, dans la moyenne (cotes z entre 0,03 et 0,24).

Une analyse visuelle des résultats du Tableau 3 révèle que le groupe MP-DÉM (n = 9) semble présenter plus de plaintes exécutives subjectives que les deux autres groupes diagnostiques. Selon une analyse visuelle des résultats, la moyenne des scores bruts de la version complétée par le proche est moins élevée que la version auto-rapportée, et ce, pour tous les groupes diagnostiques. Par contre, il n'y a pas beaucoup de données disponibles en provenance du proche, surtout pour le groupe MP-DÉM (n = 3).

L'analyse visuelle des scores moyens au MMQ semble aussi indiquer que ceux-ci sont élevés (moyenne de 64,12 sur 80 ; voir Groupe total), c'est-à-dire que les patients ne se plaignent pas beaucoup au niveau de leurs déficits mnésiques. Toujours selon l'analyse visuelle, les patients des groupes MP-CS et MP-TCL semblent moins se plaindre au niveau de leurs déficits mnésiques que le groupe MP-DÉM. Par contre, il n'y a pas beaucoup de données disponibles, surtout pour le groupe MP-DÉM (n = 4).

Les résultats au test de Khi^2 (2,7235; $df = 4$, $p = 0,66667$) utilisé pour vérifier la différence entre les groupes diagnostiques (MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM) sur la réponse (Non, Oui sans inquiétude ou Oui avec inquiétude) à la question préliminaire au sujet de la plainte mnésique sont non-significatifs. Ce test indique que la distribution des réponses

des participants de chaque groupe diagnostique est la même. Il n'y aurait donc pas de différence significative entre les groupes diagnostiques (MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM) sur la réponse à la question préliminaire au sujet de la plainte mnésique.

Par ailleurs, les résultats de l'ANOVA utilisée pour vérifier si le score composite de la mémoire épisodique différait selon les groupes créés en fonction de la réponse fournie par les participants à la question préliminaire au sujet de la plainte mnésique ne révèlent aucune différence significative entre les trois groupes ($F = 0,64$, $df = 2,493365$, $p = 0,5276$). Les trois groupes formés à partir de l'échantillon total pour ces analyses étaient les suivants: le groupe sans plainte mnésique, le groupe avec plainte mnésique sans inquiétudes et le groupe avec plainte mnésique et inquiétudes (sans égard aux groupes diagnostiques MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM). Les moyennes obtenues par chacun de ces groupes sur le score composite de la mémoire épisodique sont les suivantes: $\bar{X} = -0,4309$ pour le groupe sans plainte mnésique, $\bar{X} = -0,4272$ pour le groupe avec plainte mnésique, mais sans inquiétudes et $\bar{X} = -0,7231$ pour le groupe avec plainte mnésique et inquiétudes à ce sujet.

Finalement, les moyennes et écarts-types obtenus aux questionnaires sur les symptômes psychologiques et comportementaux et l'autonomie fonctionnelle sont présentés dans le tableau 4. Malheureusement, les proches ayant répondu aux questionnaires étaient beaucoup moins nombreux (15 à 28/50) que les patients ayant répondu aux questionnaires (41 à 48/50). Un seul proche a répondu à la GDS-15 et à l'ÉAS dans le groupe MP-DÉM. On peut difficilement tirer des conclusions sur les résultats à ces mesures pour ce groupe de participants. Cependant, une analyse visuelle des résultats du Tableau 4 révèle que le groupe MP-DÉM ($n = 9$) semble présenter plus

de symptômes dépressifs que les deux autres groupes diagnostiques. Une analyse visuelle des données semble indiquer que les patients, et ce, dans tous les groupes, ne rapportent pas beaucoup de symptômes dépressifs. Un examen visuel des résultats du Tableau 4 révèle que le groupe MP-DÉM (n = 6) semble présenter plus de symptômes apathiques que les deux autres groupes diagnostiques. Toutefois, seuls trois de ces six patients atteignent le point de coupure suggéré (≥ 14 points) à l'ÉAS pour indiquer la présence d'apathie pour les patients parkinsoniens.

Sur le NPI, le groupe MP-DÉM (n = 4) semble présenter plus de troubles psychologiques et comportementaux que les deux autres groupes diagnostiques, selon un examen visuel des données.

Sur le SMAF, le groupe MP-DÉM (n = 7) semble présenter plus de difficultés au niveau de l'autonomie fonctionnelle que les deux autres groupes diagnostiques, selon un examen visuel des données.

Tableau 2*Caractéristiques démographiques des participants avec maladie de Parkinson.*

	Groupe total n = 50	MP-CS n = 18	MP-TCL n = 22	MP-DÉM n = 10
Âge	69,34 (7,95)	67,83 (9,44)	69,82 (6,86)	71,00 (7,57)
Moyenne (Écart-type)				
Éducation - années	14,24 (3,25)	16 (1,81)	13,50 (3,69)	12,70 (3,06)
Moyenne (Écart-type)				
Durée de la maladie - mois	84,44 (55,62)	80,88 (60,90)	83,88 (52,36)	92,75 (57,95)
Moyenne (Écart-type)				
Stade Hoehn & Yahr	2,16 (0,57)	2,13 (0,58)	2,05 (0,57)	2,50 (0,46)
Moyenne (Écart-type)				
LEDD - mg	809,28 (555,61)	774,13 (638,01)	654,50 (346,81)	921,81 (558,42)
Moyenne (Écart-type)				
Homme - %	66	61,11	59,09	90
Symptômes dominants : tremblements ; rigidité ; bradykinésie - %	43,14 ; 8 ; 25,49	36,84 ; 16,67 ; 26,32	40,90 ; 4,55 ; 31,82	60 ; 0 ; 10
Asymétrie des symptômes : G ; D - %	32 ; 33,33	33,33 ; 31,58	27,27 ; 36,36	40 ; 30
Ethnie : caucasien ; asiatique	49 ; 1	18 ; 0	21 ; 1	10 ; 0

Légende. D, droite; G, gauche; LEDD, *Levodopa dose equivalent*; MP-DÉM, Maladie de parkinson avec démence; MP-CS, Maladie de parkinson cognitivement sain; MP-TCL, Maladie de parkinson avec trouble cognitif léger.

Tableau 3

Moyennes et écarts-types obtenus aux questionnaires sur la plainte cognitive et aux mesures cognitives objectives (scores composites).

	DEX – patient Score brut Moyenne (écart- type)	DEX – proche Score brut Moyenne (écart-type)	MMQ Score brut Moyenne (écart- type)	Réponse à la question préliminaire % Oui, AI Oui, SI Non	DRS-2 Score brut Moyenne (écart- type)	SC Langage Score z Moyenne (écart- type)	SC Attention et mémoire de travail Score z Moyenne (écart-type)	SC Fonction exécutive Score z Moyenne (écart- type)	SC Mémoire épisode Score z Moyenne (écart- type)	SC Fonctions visuo- spatiales Score z Moyenne (écart-type)
MP-CS	5,28 (5,40) n = 18	3,67 (4,18) n = 6	64,67 (10,91) n = 9	22,22 27,78 44,44	141,11 (2,08) n = 18	0,09 (0,60)	0,03 (0,52)	0,22 (0,40)	0,03 (0,54)	0,24 (0,93)
MP- TCL	9,19 (4,63) n = 21	6,60 (4,14) n = 10	64,62 (7,51) n = 13	13,64 45,45 36,36	134,36 (5,33) n = 22	-0,67 (0,73)	-0,20 (0,43)	-0,58 (0,68)	-0,69 (0,56)	-0,11 (0,86)
MP- DÉM	14,56 (8,59) n = 9	13,33 (14,64) n = 3	61,25 (9,18) n = 4	20 20 50	125,80 (5,83) n = 10	-1,16 (0,75)	-0,95 (0,64)	-2,05 (0,88)	-1,08 (0,76)	-0,28 (0,67)
Groupe total	8,73 (6,5) n = 48	6,74 (6,90) n = 19	64,12 (8,77) n = 26	18 34 44	135,08 (7,15) n = 50	-0,45 (0,81) n = 47	-0,27 (0,62) n = 49	-0,52 (0,96) n = 49	-0,48 (0,71) n = 50	-0,01 (0,86) n = 50

Légende. AI= avec inquiétude; DEX, Questionnaire dysexécutif; DRS-2, Échelle de Démence de Mattis; MMQ, Questionnaire de

mémoire multifactoriel; MP-DÉM, Maladie de parkinson avec démence; MP-CS, Maladie de parkinson cognitivement sain; MP-TCL,

Maladie de parkinson avec trouble cognitif léger; SC, score composite; SI=sans inquiétude.

Tableau 4

Moyennes et écarts-types aux questionnaires sur les symptômes psychologiques et comportementaux et l'autonomie fonctionnelle.

	Score total GDS-15 – patient Score brut Moyenne (Écart-type)	Score total GDS-15 – proche Score brut Moyenne (Écart-type)	Score total ÉAS – patient Score brut Moyenne (Écart-type)	Score total ÉAS – proche Score brut Moyenne (Écart-type)	Score NPI- 12 Score brut Moyenne (Écart-type)	Score total SMAF Score brut Moyenne (Écart-type)
MP-CS	1,44 (1,54) n = 18	1,60 (1,52) n = 5	4,00 (3,31) n = 14	4,80 (3,11) n = 5	3,50 (4,14) n = 10	-1,31 (1,97) n = 13
MP-TCL	2,76 (1,89) n = 21	2,44 (1,33) n = 9	6,00 (4,06) n = 21	5,00 (3,24) n = 9	3,00 (4,11) n = 14	-2,00 (1,82) n = 18
MP-DÉM	3,89 (2,71) n = 9	8,00 n = 1	12,50 (7,04) n = 6	20,00 n = 1	5,75 (6,65) n = 4	-7,14 (3,28) n = 7
Groupe total	2,48 (2,11) n = 48	2,50 (2,03) n = 15	6,27 (5,06) n = 41	6,20 (4,65) n = 15	3,57 (4,43) n = 28	-2,71 (3,03) n = 38

Légende. ÉAS, Échelle d'Apathie de Starkstein; GDS-15, Échelle de Dépression Gériatrique; MP-DÉM, Maladie de parkinson avec démence; MP-CS, Maladie de parkinson cognitivement sain; MP-TCL, Maladie de parkinson avec trouble cognitif léger; NPI-12, Inventaire Neuropsychiatrique; SMAF, Système de mesure de l'autonomie fonctionnelle.

Une procédure d'imputation par la méthode *Fully Conditional Specification* (FCS; Van Buuren, 2007) *predictive mean matching method* ou par le plus proche voisin a été utilisée sur les variables suivantes en raison de données manquantes ou indisponibles: score total du DEX *version auto-rapportée*, stade Hoehn et Yahr, scores composites pour le langage, l'attention et la mémoire de travail ainsi que pour les fonctions exécutives, les scores totaux à la GDS-15 et l'ÉAS, ainsi que pour différentes variables sociodémographiques et cliniques : la durée de la maladie, la médication (LEDD), l'asymétrie des symptômes, le symptôme dominant et l'autonomie fonctionnelle (score total au SMAF). Les variables suivantes n'ont pas subi de procédure d'imputation, puisque le nombre de données disponibles était adéquat : le score total à la DRS-2, le score composite des fonctions visuo-spatiales et de la mémoire épisodique, l'âge, le nombre d'années d'éducation et le sexe. La méthode FCS utilise la distribution des autres variables disponibles pour remplacer les données manquantes pour créer cent jeux de données aléatoires différentes (Van Buuren, 2007). L'utilisation de tests *t* sur les nouvelles analyses de moyennes et de variance suite à l'imputation des données permet d'affirmer que la nouvelle distribution ne diffère pas significativement de la distribution des données de base.

La méthode de régression pénalisée LASSO par modélisation croisée (*Cross validation*) est appliquée séparément sur les cent jeux de données imputées portant sur le score total au DEX *version auto-rapportée* (variable dépendante) en lien avec les variables prédictives. Une procédure *Mianalyse* est ensuite appliquée pour intégrer les 100 jeux de données imputées. Le modèle créé par la méthode LASSO est composé des 3 variables qui sont choisies les plus fréquemment par la procédure, en lien avec la plainte cognitive concernant les fonctions exécutives (score total du DEX *version auto-rapportée*): le score total de l'ÉAS version patient,

la rigidité motrice comme symptôme dominant, ainsi que le score composite des fonctions exécutives.

Une régression linéaire multiple est ensuite appliquée sur ces 3 variables en lien avec le score total du DEX (*version auto-rapportée*) mesurant les plaintes de dysfonctionnement exécutif. Le score total de l'ÉAS version patient, la rigidité motrice comme symptôme dominant et le score composite des fonctions exécutives sont associés de manière significative ($p < 0.05$) à la plainte cognitive. Le Tableau 5 présente les résultats de la régression linéaire multiple.

Tableau 5

Résultats de la régression linéaire multiple.

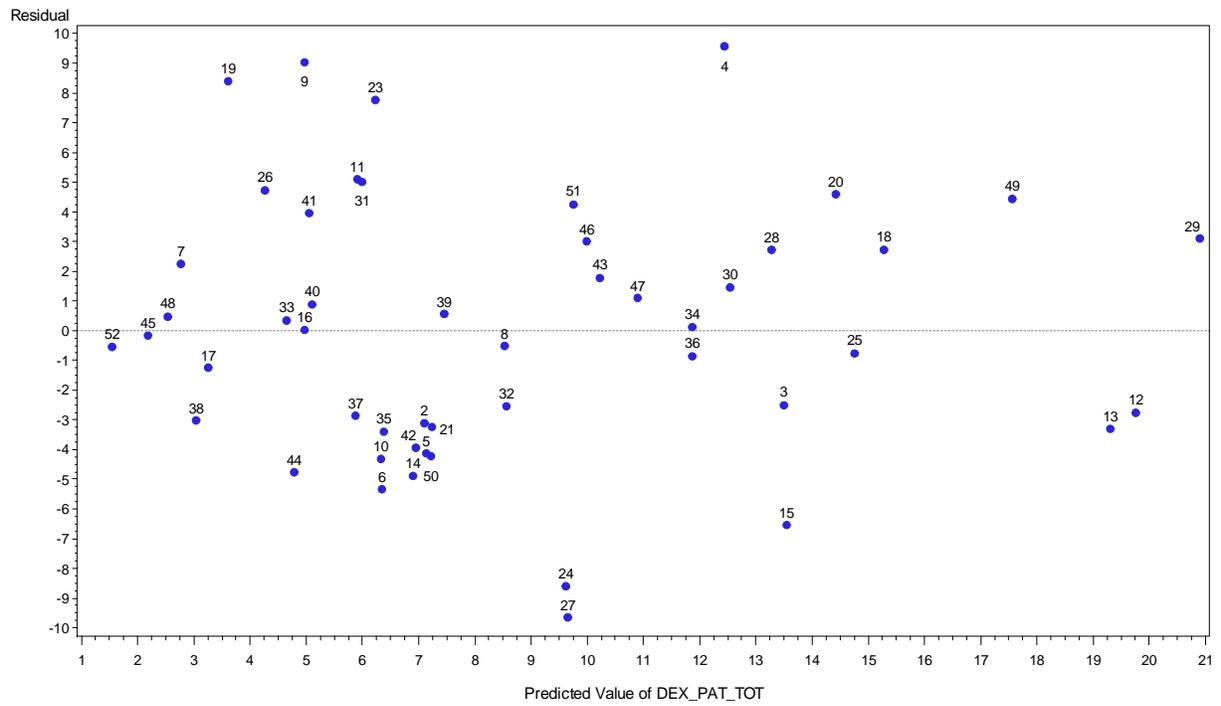
Variabes	Estimation	Erreur type	IC (95%)	Valeur p
Score total ÉAS	0,54	0,19	[0,16% ; 0,93%]	0,0076**
Symptôme dominant : rigidité	8,97	2,74	[3,38% ; 14,56%]	0,0026**
SC Fonctions exécutives	-2,58	1,05	[-4,75% ; -0,42%]	0,0213*

Légende. ÉAS, Échelle d'Apathie de Starkstein; SC, score composite; IC, Intervalle de confiance; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Avec un $R^2 = 0.57$, il semble que 57% de la variance liée à la plainte exécutive puisse être expliqué par les 3 variables incluses. L'analyse de normalité de Shapiro Wilk nous indique une distribution normale ($p = 0,69$).

Figure 1

Analyse de résidu.



Dans le but de vérifier la présence d'une différence entre les trois groupes diagnostiques (MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM) concernant la relation entre les variables déterminées par la méthode LASSO (score composite des fonctions exécutives, score total de l'ÉAS et de la rigidité comme symptôme dominant) et le score total au DEX *version auto-rapportée*, le test d'égalité de corrélation par la transformation de Fischer a été utilisé. Cette analyse rapporte des résultats non significatifs. Il n'y a donc pas de différence d'un groupe diagnostique à l'autre concernant la relation entre les trois variables choisies et le score total au DEX *version auto-rapportée*. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6

Analyse de corrélation de Pearson et test d'égalité de corrélation par la transformation de Fischer.

Variabes	MP-CS (r)	MP-TCL (r)	MP-DEM (r)	Valeur p
Score total ÉAS	0,49	0,29	0,71	0,33453
Symptôme dominant : rigidité	0,67	0,44	0,07	0,22749
SC Fonctions exécutives	0,25	-0,15	-0,58	0,10810

Légende. ÉAS, Échelle d'Apathie de Starkstein; SC, score composite.

Pour déterminer à quels tests objectifs des fonctions exécutives la plainte exécutive correspond le plus, une analyse de corrélation de Pearson est appliquée entre les scores aux tests mesurant les fonctions exécutives (TMT-score total de la condition 4, *Stroop*-scores des conditions 3 et 4, Similitudes de la WAIS-IV et Copie de l'horloge-condition dessin libre) et le score total au DEX *version auto-rapportée*. Tous les tests sont corrélés négativement et significativement avec la plainte exécutive. Cela signifie que plus les patients se plaignent, plus

leur performance cognitive objective est pauvre, ou inversement, moins ils se plaignent, plus leur performance cognitive objective est bonne. Le test dont la performance est la plus fortement corrélée avec la plainte exécutive est toutefois le *Stroop* - condition 3 ($r = -0,41$; $p < 0,01$).

Tableau 7

Résultat des analyses de corrélation de Pearson

Variables	Moyenne (ÉT)	r	Valeur p
Score TMT condition 4 (score z)	-0.56 (1.36)	-0.38	0.0160*
Score <i>Stroop</i> condition 3 (score z)	-0.36 (0.99)	-0.41	0.0099**
Score <i>Stroop</i> condition 4 (score z)	-0.48 (1.04)	-0.35	0.0306*
Score sous-test Similitudes (WAIS-IV) (score z)	-0.68 (0.95)	-0.40	0.0103*
Score Dessin de l'horloge condition libre (score z)	-0.39 (1.53)	-0.34	0.0222*

Légende. TMT, Trail making test; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Chapitre III : Discussion

L'objectif de l'étude est l'investigation et la compréhension des liens entre les PCS et leurs différentes variables prédictives possibles; les DCO, les symptômes psychologiques et comportementaux tels que mesurés par l'Inventaire Neuropsychiatrique, l'Échelle de Dépression Gériatrique et l'Échelle d'Apathie de Starkstein, en plus de l'autonomie fonctionnelle et des données sociodémographiques et médicales chez des patients atteints de la MP dans les stades Hoehn & Yahr I à III (1967), et présentant ou non des altérations cognitives.

Plainte exécutive auto-rapportée et fonctionnement exécutif objectif

Le présent travail de recherche a mis en lumière que la présence de troubles exécutifs objectifs est associée significativement à la plainte cognitive exécutive. Par ailleurs, la plainte exécutive corrèle négativement avec les atteintes exécutives objectives. Cela signifie que plus le score au DEX est élevé (le patient rapporte plus de plaintes exécutives), plus le score composite des fonctions exécutives est faible (le patient a plus de difficultés exécutives objectives). Inversement, plus le score au DEX est faible (le patient rapporte moins de plaintes exécutives), plus le score composite des fonctions exécutives est élevé (le patient a moins de difficultés exécutives objectives). Les patients auraient donc une certaine conscience ou connaissance de leurs difficultés. De façon complémentaire, les analyses post-hoc ont permis de déterminer les mesures objectives qui sont les plus représentatives de la plainte cognitive. Les résultats aux tests cognitifs pour mesurer les fonctions exécutives corrèlent tous significativement avec la plainte exécutive. Cependant, la mesure cognitive la plus fortement reliée à la plainte exécutive est la condition 3 (Inhibition) du *Stroop*. La plainte exécutive est donc plus particulièrement liée aux capacités d'inhibition et de flexibilité mentale chez les participants avec MP.

Ces résultats sont supportés en partie par ceux de Kudlicka, Clare et Hindle (2013) obtenus auprès d'une partie de leur échantillon avec des fonctions exécutives normales ou ne présentant pas de troubles exécutifs sévères (c'est-à-dire avec des performances aux tests entre 0 et 1,4 écart-type sous la moyenne). Pour cette partie de leur échantillon, la plainte exécutive enregistrée sur le questionnaire auto-rapporté BRIEF-A corrèle positivement avec la performance à la condition inhibition et flexibilité du *Color-Word Interference test* (*Stroop* de la D-KEFS). En effet, un résultat brut plus élevé à ce test (une performance plus faible) est lié à un score plus élevé au BRIEF-A (plus de plaintes exécutives). Dans notre étude, une partie (n = 19) de l'échantillon est cognitivement saine et la moyenne au score composite des fonctions exécutives est dans la normale (-0,52). Une bonne partie de l'échantillon n'a donc pas de problèmes sévères au niveau des fonctions exécutives et peut être semblable aux participants de l'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013). Cela signifie que les patients avec des atteintes exécutives détectables, mais relativement faibles pourraient donc avoir une certaine conscience de leurs déficits exécutifs.

Cependant, toujours dans l'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013), chez les patients qui présentent des troubles exécutifs sévères (performance à un ou plusieurs tests se situant en-deçà de 1,5 écart-type sous la moyenne), la plainte exécutive au BRIEF-A corrèle négativement avec la performance à la condition inhibition du *Color-Word Interference test*. Ces patients n'auraient donc pas une bonne perception de leurs déficits exécutifs puisqu'ils surestiment leur performance en fonctions exécutives. La présente étude comporte aussi des patients avec des atteintes exécutives substantielles. La moyenne du score composite des fonctions exécutives du groupe MP-DÉM est de -2,05 (atteintes exécutives sévères). Cependant, ces patients sont moins représentés dans l'échantillon (n=9), alors que dans l'étude de Kudlicka, Clare et Hindle (2013)

les patients ayant des atteintes exécutives sévères étaient au nombre de 23. La différence en termes de puissance statistique pour le groupe MP-DÉM entre les deux études peut sans doute expliquer, du moins en partie les résultats divergents. Par ailleurs, les analyses de la présente étude portent sur l'ensemble des patients MP, tandis que Kudlicka, Clare et Hindle (2013) ont fait des analyses séparées pour les groupes avec atteintes légères et sévères.

Les résultats de la présente étude, à savoir, une congruence entre la plainte exécutive exprimée par les patients MP et les troubles exécutifs présentés aux tests cognitifs, vont à l'encontre de ceux rapportés par plusieurs études précédentes (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Koerts et al., 2011; 2012; Koster et al., 2015; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013; Lanni et al., 2014). Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par les différences méthodologiques entre le présent projet et les études antérieures. Ces différences se retrouvent au niveau des caractéristiques des patients, de la mesure de la plainte exécutive et des mesures cognitives objectives. Celles-ci seront présentées et discutées dans les prochains paragraphes.

Concernant les caractéristiques des patients, les participants de la présente étude présentent différents degrés de sévérité de l'atteinte cognitive, ce qui a probablement permis de mettre en évidence une corrélation entre la plainte exécutive et la présence des troubles exécutifs. Ce n'est pas le cas des études précédentes qui ont comme critère d'exclusion la démence, et qui ne spécifient pas explicitement si les participants présentent ou non un trouble cognitif léger (Koerts et al., 2011; 2012; Koster et al., 2015; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013). Il est possible d'envisager que dans ces études, les troubles cognitifs objectifs n'étaient pas suffisamment importants pour révéler une association entre la plainte et les troubles objectifs. Seule l'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) a étudié la plainte cognitive chez

différents sous-types du TCL, mais pas au stade de la démence. Également, les participants de la présente étude souffrent de la maladie depuis plus longtemps que les participants de la majorité des études précédentes, ce qui a pu influencer la sévérité des troubles exécutifs, étant donné que les troubles cognitifs ont plus de probabilité de survenir plus tard que plus tôt dans la maladie (Litvan et al., 2012).

Les différentes mesures de la plainte exécutive peuvent également expliquer les divergences observées entre les résultats du présent projet et ceux des études antérieures. Seules les études de Koerts et al., (2011; 2012) et de Sitek et al. (2013) utilisent le DEX comme mesure de la plainte exécutive. Lorsque les résultats au DEX (version auto-rapportée) sont comparés, les participants de ces trois études se plaignent plus au niveau des fonctions exécutives que ceux de la présente étude. La moyenne (8,73) des scores totaux bruts au DEX (voir la ligne : Groupe total) obtenu dans la présente étude pour un score maximal potentiel de 80 semble faible. En effet, la moyenne du score total au DEX obtenue dans les études antérieures se situe à plus de 15 dans les études de Koerts et al., (2011; 2012). Dans l'étude de Sitek et al. (2013), la moyenne est à 34,68 chez le groupe MP avancé et 23,48 chez les MP modérés (Sitek et al., 2013). La présence de patients atteints de dépression (Koerts et al., 2012) ou l'absence d'évaluation de ce trouble (Koerts et al., 2011) peut également expliquer en partie l'expression d'un plus grand nombre de plaintes. Les participants du présent projet ne présentent pas de symptômes dépressifs sévères (les patients sont exclus s'ils présentent un score à la GDS-15 de ≥ 10). La faible sévérité de ses symptômes risque donc de moins influencer l'expression de la plainte à la hausse.

Les études de Lanni et al., (2014) et Kudlicka, Clare et Hindle (2013) utilisent le BRIEF-A pour enregistrer la plainte exécutive. Le BRIEF-A comporte plus de questions que le DEX, ce qui augmente la possibilité de déclarer un plus grand nombre de plaintes exécutives. L'étude de

Koster et al. (2015) utilise un questionnaire maison pour enregistrer la plainte exécutive. Toutefois, ce questionnaire pourrait, selon ses propres auteurs, manquer de sensibilité pour les tâches quotidiennes exigeant les capacités d'inhibition et de raisonnement abstrait. L'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) mesure la plainte à l'aide de questions directes lors d'une entrevue en présence du patient et de son proche. Cette dernière façon de fonctionner pourrait influencer l'expression de la plainte à la hausse ou à la baisse du patient puisque celui-ci est exposé aux réponses de son proche. Le DEX et le BRIEF-A seraient donc de meilleurs outils pour mesurer la plainte exécutive.

Les différents tests objectifs des fonctions exécutives utilisés peuvent aussi expliquer les divergences observées entre les résultats du présent projet et ceux des études antérieures. Les résultats aux conditions Inhibition (condition 3) et Inhibition et Alternance (condition 4) du *Stroop*, à la condition alternance lettre-nombre (condition 4) du TMT, au sous-test Similitudes de la WAIS-IV et sur le Test de l'horloge sont corrélés avec la plainte exécutive dans seulement deux études : celle de Kudlicka et ses collègues (2013) et la présente étude. Cependant, dans la majorité des études, le test de *Stroop* et le TMT ne corrèlent pas avec la plainte exécutive (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Koerts et al., 2012; Koster et al., 2015; Lanni et al., 2014). Cette divergence de résultats entre la présente étude et les études antérieures pourrait être expliquée par le fait que celles-ci n'utilisent pas la même version du *Stroop* et du TMT. Seules les études de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) et Lanni et al. (2014) utilisent, comme dans la présente étude, le *Stroop* de la D-KEFS. Ainsi, le *Wisconsin Card Sorting Test*, le *Odd Man Out*, le *Zoo Map Test*, la FAB ne corrèlent pas avec la plainte exécutive dans les études antérieures (Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster, 2016; Koerts et al., 2012; 2011). Cela pourrait être expliqué par le fait que, dans certains cas, les

atteintes au niveau exécutif ne sont pas assez sévères pour être perçues par le patient. Par exemple, les participants de l'étude de Lanni et al. (2014) ont des atteintes légères en fonctions exécutives sur le *Color-Word Interference* à la condition Inhibition et alternance. Les participants avec MP de l'étude de Koerts et al. (2012) n'ont pas d'atteintes plus sévères que les participants contrôles à l'index d'interférence du *Stroop* et sur le *Zoo map test*. La faible sévérité des atteintes et le choix de mesure (index d'interférence) peuvent expliquer en partie l'absence de corrélation entre les DCO et la plainte exécutive. La majorité des études antérieures sur le sujet comportent donc des patients ayant des difficultés exécutives légères ou limites qui peuvent être équivalentes à celles retrouvées chez les patients cognitivement intacts et avec trouble cognitif léger de la présente étude. Par contre, la présente étude a l'avantage d'être composée aussi de patients avec des atteintes plus sévères. Cette différence pourrait expliquer la présence d'une corrélation entre les DCO et la plainte retrouvée dans notre travail.

L'absence de corrélation entre les DCO et la plainte exécutive dans les études antérieures pourrait aussi être expliquée par le fait que certains tests des fonctions exécutives mesurent plus ou moins les éléments plus étroitement liés à la plainte (comme l'inhibition et la flexibilité). En effet, la présente étude a démontré que les capacités d'inhibition et de flexibilité mentale sont plus liées à la plainte exécutive, tandis que dans les études antérieures ne retrouvant pas cette corrélation, les tests des fonctions exécutives mesuraient surtout la planification, la conceptualisation, la programmation motrice et le raisonnement abstrait (Koerts et al., 2011; 2012).

Finalement, deux derniers facteurs pourraient expliquer les incongruences entre les plaintes exécutives et la performance aux tests objectifs dans les études précédentes. Il est possible que les tests objectifs ne soient pas des mesures représentatives des difficultés qui

peuvent se présenter au quotidien. Autrement dit, il se pourrait que les tests objectifs manquent de validité écologique. Ceux-ci sont en effet très structurés et visent souvent un seul aspect de la cognition, alors que les situations dans la vie quotidienne sont non structurées et demandent une collaboration de plusieurs fonctions cognitives vers un but.

En résumé, les études précédentes sur la plainte exécutive dans la MP en lien avec les DCO comportent des différences méthodologiques importantes qui peuvent expliquer les divergences avec les résultats présentés dans ce mémoire. Notre étude a démontré que la plainte exécutive, étroitement liée aux difficultés objectives, possède une valeur clinique appréciable et riche en informations complémentaires. Il est possible d'affirmer que les patients atteints de la MP présentent une certaine conscience de leurs déficits exécutifs.

Plainte exécutive et symptômes psychologiques et comportementaux

Un autre objectif de la présente étude était d'investiguer le lien entre la plainte exécutive et différents symptômes psychologiques et comportementaux. Nous avons formulé l'hypothèse que les symptômes d'apathie, tels que mesurés par l'ÉAS, devaient pouvoir prédire les plaintes exécutives. Nos résultats ont en effet démontré que les symptômes d'apathie sont associés à la plainte exécutive. Plus les symptômes d'apathie sont présents sur l'ÉAS, plus la plainte exécutive est sévère selon le DEX. Ces résultats vont dans le même sens qu'une étude précédente sur le sujet (Zgaljardic et al., 2007) où les symptômes d'apathie auto-rapportés sont corrélés positivement avec la plainte exécutive.

La relation entre les symptômes d'apathie et la plainte exécutive dans la MP peut être expliquée par l'aspect pathophysiologique de l'apathie et son lien avec les dysfonctions exécutives. En effet, les circuits qui relient le cortex préfrontal aux ganglions de la base (boucles préfrontales orbitofrontale médiane et dorsolatérale en lien avec le striatum) sont atteints dans

l'apathie (Levy et Dubois, 2005), mais aussi dans le cas des dysfonctions exécutives de nature plus cognitive (Alvarez et Emory, 2006). De plus, dans la MP, les atteintes en fonctions exécutives sont corrélées avec les symptômes d'apathie (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Destée et Defebvre, 2009; Isella et al., 2002; Meyer et al., 2014; Pluck et Brown, 2002). Les patients apathiques pourraient donc se plaindre plus d'atteintes exécutives puisque celles-ci sont plus présentes objectivement.

Également, nous avons formulé l'hypothèse que les symptômes dépressifs, tels que mesurés par la GDS-15, pourraient prédire les plaintes exécutives, et ce, dans tous les groupes diagnostiques. Cependant, les résultats de la présente étude ne vont pas dans le sens de cette hypothèse. Les symptômes dépressifs légers ne sont pas un prédicteur de la plainte exécutive. Ces résultats sont supportés par ceux de l'étude de Koster et al. (2015). Cependant, ils vont à l'encontre des résultats obtenus dans plusieurs études précédentes (Dujardin et al., 2010, Koerts et al., 2012, Santangelo et al., 2014). Le critère d'exclusion visant les symptômes dépressifs modérés à sévères dans la présente étude peut expliquer en partie l'absence de corrélation. En effet, les patients ne devaient pas avoir un score ≥ 10 sur la GDS-15, pour éviter une influence marquée des symptômes de la dépression majeure sur l'évaluation cognitive. Ainsi, la sévérité des symptômes dépressifs n'est probablement pas assez élevée pour être liée à la plainte exécutive dans la présente étude.

Nous avons également formulé l'hypothèse que les autres symptômes psychologiques et comportementaux, comme l'anxiété, tels que mesurés par le NPI devaient corréler positivement avec les PCS exécutives, et ce, dans tous les groupes diagnostiques. N'ayant pas accès à un assez grand nombre de données concernant le NPI, les analyses n'ont pas été réalisées.

Plainte exécutive et symptômes moteurs

La présente étude avait également pour objectif d'investiguer le lien entre les plaintes cognitives et les symptômes moteurs de la MP. La sévérité des atteintes motrices ont fait l'objet d'analyses en lien avec la plainte cognitive dans les études antérieures (Stade H&Y et score UPDRS), mais pas le type d'atteinte motrice (Koster & al., 2015; Kudlicka, Clare et Hindle, 2013). De toutes les caractéristiques motrices de la MP, seule la rigidité comme symptôme dominant est corrélée positivement avec la plainte exécutive. Ces résultats supportent d'une certaine manière le fait que selon certains auteurs, les patients MP (sous-type rigidité) présentent plus de difficultés au niveau des fonctions exécutives et de l'attention que les patients MP (sous-type tremblements) (Wang et al., 2017). Par ailleurs, la plainte exécutive associée à la rigidité motrice pourrait également s'expliquer du point de vue de la pathophysiologie de la maladie de Parkinson (sous-type non tremblement ou rigidité). En effet, Barbagallo et al. (2017) ont trouvé des altérations de connectivité dans les voies nigro-pallidales et fronto-striatales, chez les patients de sous-type non tremblement (akinésie et rigidité) par rapport à la fois aux contrôles et aux patients MP de sous-type tremblement. Le lien entre la rigidité et les fonctions exécutives est donc cohérent puisque ces dernières sont, en partie, une conséquence d'un déficit dans la voie fronto-striatale.

D'autre part, le niveau de sévérité de la maladie (stade Hoehn et Yahr : 1 à 3), la durée de la maladie, la médication (LEDD), et l'asymétrie des symptômes ne sont pas prédictifs de la plainte exécutive. Ces résultats vont dans le même sens que les résultats de Koster et al. (2015). Ces auteurs n'ont probablement rapporté aucun lien entre la motricité et la plainte cognitive puisque ce n'est pas la quantité ou la sévérité des atteintes motrices qui comptent mais bien le type d'atteinte motrice (rigidité versus tremblement).

Plainte exécutive, autres fonctions cognitives, autonomie fonctionnelle et caractéristiques sociodémographiques

Le fonctionnement dans les autres domaines cognitifs que les fonctions exécutives (scores composites de l'attention et de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique, des fonctions visuo-spatiales et du langage), l'autonomie fonctionnelle (score total au SMAF), ainsi que l'âge, l'éducation, et le sexe ne sont pas prédicteurs de la plainte exécutive.

Plainte mnésique subjective et troubles de la mémoire épisodique

Une des hypothèses de cette étude est que la PMS, mesurée par le questionnaire sur les plaintes mnésiques (MMQ), pourrait être représentative des troubles de mémoire épisodique, tels que mesurés par le score composite de la mémoire épisodique. N'ayant pas accès à un nombre assez élevé de données concernant le score total au MMQ, les résultats de celui-ci n'ont pas pu être utilisés. L'hypothèse ne peut donc pas être complètement vérifiée. Toutefois, la présente étude a permis de constater qu'il n'y a pas de lien significatif entre les DCO (score composite de la mémoire épisodique) et le fait de déclarer avoir des difficultés mnésiques ou non. Il n'y a pas non plus de différence quant à la plainte mnésique selon le groupe diagnostique (MP-CS, MP-TCL ou MP-DÉM). Ces résultats sont étonnants puisque les participants de l'étude atteints de démence ont plus de difficultés mnésiques que les patients cognitivement sains ou atteints d'un TCL. Ces résultats négatifs pourraient être dus au fait que la méthode alternative pour mesurer la plainte mnésique (poser la question « Avez-vous l'impression que votre mémoire se détériore ? ») n'est pas une démarche assez efficace pour évaluer la plainte mnésique. Cette hypothèse va dans le même sens que les recommandations proposées par le groupe de travail de Molinuevo et al. (2017). Les critères du déclin cognitif subjectif en recherche doivent être opérationnalisés et cette démarche commence par des outils de mesure valides et exhaustifs. De plus, le petit nombre

de participants par groupe diagnostique peut avoir influencé les résultats. Ces résultats sont supportés par l'étude de Marino et al. (2009) et Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016), mais vont à l'encontre des études précédentes sur le sujet (Dujardin et al., 2010; Koster et al., 2015; Lehrner et al., 2014; Sitek et al., 2011).

Tout comme la présente étude, l'étude de Marino et al. (2009) évalue la présence de la plainte mnésique à l'aide d'une seule question provenant d'un questionnaire. L'étude de Copeland, Lieberman, Oravivattanakul et Tröster (2016) questionne le participant lors d'une entrevue clinique. Ces deux études précédentes, comme la présente étude, n'ont pas trouvé d'association entre la plainte mnésique et la performance sur les tests de mémoire épisodique.

Les trois études ont donc en commun de ne pas avoir utilisé de questionnaire standardisé pour mesurer la plainte mnésique, contrairement aux études qui ont rapporté une corrélation entre la plainte mnésique et les atteintes objectives (Dujardin et al., 2010; Koster et al., 2015; Lehrner et al., 2014; Sitek et al., 2011). Cela peut sans doute expliquer, du moins en partie, l'absence de corrélation entre les DCO et la plainte mnésique puisque la réponse à une simple question préliminaire sur la plainte mnésique offre des résultats moins riches qu'un questionnaire complet comme le MMQ. La question préliminaire n'est donc probablement pas suffisamment sensible pour déterminer s'il existe une corrélation entre la plainte mnésique et le score composite de la mémoire épisodique. Cette faiblesse de l'étude est expliquée dans la section présentant les limites.

Limites

Le présent projet comporte quelques limites. La taille de l'échantillon est relativement petite. Un échantillon de petite taille affaiblit la puissance statistique. Pour compenser cette limite, la plupart des analyses ont été appliquées au groupe total des participants. Les différents

groupes (MP-CS, MP-TCL et MP-DÉM) ont pu être utilisés dans les analyses *post-hoc*. Les analyses statistiques comme la méthode LASSO ont été utilisées pour composer avec le petit nombre de patients. Les données manquantes font aussi partie des limites de l'étude. Une méthode d'imputation de données a été utilisée pour remédier le plus possible à ce problème. Malheureusement, les données produites par les proches des participants n'ont pu être utilisées en raison d'un nombre trop élevé de données manquantes. Le présent projet se concentre donc sur les données fournies par les patients. Concernant la mesure de la fonction exécutive, les conditions 3 et 4 du *Stroop* et la condition 4 du TMT ont été utilisées sans soustraire le score de la condition mesurant la vitesse psychomotrice. La mesure perd donc un peu de sa pureté en n'excluant pas tout à fait les difficultés liées à la vitesse psychomotrice. Finalement, la présente étude est de type transversal. Une étude de type longitudinal aurait permis de recueillir des informations sur les patients atteints de la MP évoluant du stade intact cognitivement vers le MP-TCL et la MP-DÉM. Pour tenter de pallier à ce problème, les groupes ont été traités séparément pour répondre à plusieurs objectifs du projet.

Recommandation clinique

Au niveau clinique, il serait intéressant d'inclure des tests mesurant l'inhibition et la flexibilité mentale, comme le *Stroop*, dans le protocole neuropsychologique dans le domaine de la gériatrie, neurologie, psychiatrie, puisque ces fonctions sont représentatives de la plainte exécutive. La plainte exécutive, étroitement liée aux difficultés objectives, possède donc une valeur clinique appréciable et riche en informations complémentaires. Les plaintes cognitives doivent donc être évaluées et enregistrées à l'aide de questionnaires possédant de bonnes qualités psychométriques comme la DEX et le BRIEF-A. Il est possible d'affirmer que les patients atteints de la MP présentent une certaine conscience de leurs déficits exécutifs. La plainte doit

donc être évaluée puisqu'elle représente la perspective du patient et peut aider l'intervenant dans son processus diagnostic.

Conclusion

Les patients atteints de la MP semblent avoir une certaine conscience de leurs déficits exécutifs. Plus particulièrement, la présente étude est la première à lier les DCO et la plainte exécutive chez des patients atteints de la MP-DÉM, en plus d'être la première à soulever la relation entre la plainte exécutive et le symptôme moteur dominant de rigidité. Le lien entre les symptômes d'apathie et la plainte exécutive a été confirmé. La plainte exécutive semble être plus particulièrement liée aux capacités d'inhibition et de flexibilité mentale. Toutefois, la présente étude n'a pas été en mesure d'établir un lien significatif entre les DCO et le fait de déclarer avoir des difficultés mnésiques ou non. Il n'y a pas non plus de différence selon le groupe diagnostique dans lequel le patient se situe (MP-CS, MP-TCL ou MP-DÉM) et le fait d'avoir des difficultés mnésiques ou non. D'autres recherches doivent être entreprises pour élucider davantage les liens entre les plaintes exécutives et mnésiques et les DCO chez les patients atteints de la MP. Ces futures études doivent opérationnaliser le déclin cognitif subjectif et en harmoniser les critères (Molinuevo et al., 2017).

Bibliographie

- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., & Cummings, J. L. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *67*(4), 492-496.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology*, *56*(6), 730-736.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392.
- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *74*(9), 1215–20.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(1), 36-42.
- Aarsland, D., Beyer, M. K., & Kurz, M. W. (2008). Dementia in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, *21*(6), 676-682.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, *72*(13), 1121–6. doi:10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb
- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(15), 2175–2186. doi:10.1002/mds.22589.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain pathology*, *20*(3), 633-639.
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, *11*(4), 371-378.

- Agence de la santé publique du Canada (2014). Étude nationale de la santé des populations relative aux maladies neurologiques. Récupéré le 30 août 2015 à : <http://www.phac.aspc.gc.ca/publicat/cd-mc/mc-ec/assets/pdf/mc-ec-fra.pdf>
- Akhtar, R. S., Xie, S. X., Brennan, L., Pontecorvo, M. J., Hurtig, H. I., Trojanowski, J. Q., ... & Siderowf, A. D. (2016). Amyloid-Beta Positron Emission Tomography Imaging of Alzheimer's Pathology in Parkinson's Disease Dementia. *Movement disorders clinical practice*, 3(4), 367-375.
- Alegret, M., Junqué, C., Valldeoriola, F., Vendrell, P., Pilleri, M., Rumia, J., & Tolosa, E. (2001). Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 58(8), 1223-1227.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42.
- Amick, M. M., Grace, J., & Chou, K. L. (2006). Body side of motor symptom onset in Parkinson's disease is associated with memory performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(05), 736-740.
- Antérieur, C. T., Ribas, C., Honoré-Masson, S., Berne, G., Ruel, J. H., & Laurent, B. (2003). Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): Un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer?. *L'Année gériatrique*, 17(1), 56-65.
- Ardouin, C., Pillon, B., Peiffer, E., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., ... Pollak, P. (1999). Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Annals of neurology*, 46(2), 217-23.
- Asahina, M., Vichayanrat, E., Low, D. A., Iodice, V., & Mathias, C. J. (2013). Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(6), 674-680.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. *The psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417-423.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(6), 896-900.
doi:10.1017/S1355617706061078

- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, *59*(11), 1714–20.
- Barbagallo, G., Caligiuri, M. E., Arabia, G., Cherubini, A., Lupo, A., Nisticò, R., ... & Galea, D. (2017). Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and nontremor Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... & Dotto, P. D. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(11), 1641–1649.
- Bastiaanse, R., & Leenders, K. L. (2009). Language and Parkinson's disease. *Cortex*, *45*(8), 912–914.
- Beatty, W. W., Ryder, K. A., Gontkovsky, S. T., Scott, J. G., McSwan, K. L., & Bharucha, K. J. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *18*(5), 509–520.
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz, B. (1996). Revision of the Brief Visuospatial Memory Test : Studies of Normal Performance, Reliability, and Validity. *Psychological Assessment*, *8*(2), 145–153. doi:10.1037/1040-3590.8.2.145
- Benton, A.L., & Van Allen, M.W. (1968). Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*, *4*, 344–358.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, *35*(6), 364–367.
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *120*(4), 627–633.
- Boelen, D. H., Spikman, J. M., Rietveld, A. C., & Fasotti, L. (2009). Executive dysfunction in chronic brain-injured patients: Assessment in outpatient rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, *19*(5), 625–644.
- Bohnen, N. I., et Albin, R. (2011). The Cholinergic System in Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research*, *221*(2), 564–573. doi:10.1016/j.bbr.2009.12.048.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanko, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., ... & DeKosky, S. T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology*, *253*(2), 242–247.

- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70(20), 1916-1925.
- Brown, G. G., Rahill, A. A., Gorell, J. M., McDonald, C., Brown, S. J., Sillanpaa, M., & Shults, C. (1999). Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 12(4), 180-188.
- Burgess PW, Wilson BA, Evans JJ, Emslie H. The dysexecutive questionnaire. In: Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ, editors. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome. Bury St. Edmunds UK: Thames Valley Test Company; 1996
- Burghaus, L., Schütz, U., Krempel, U., Lindstrom, J., & Schröder, H. (2003). Loss of nicotinic acetylcholine receptor subunits $\alpha 4$ and $\alpha 7$ in the cerebral cortex of Parkinson patients. *Parkinsonism & related disorders*, 9(5), 243-246.
- Buter, T. C., Van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease a 12-year population study. *Neurology*, 70(13), 1017-1022.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., ... & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(9), 982-988.
- Calne, D. B., Snow, B. J., & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 32(S1).
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., & Kaye, J. A. (2003). Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders*, 18(7), 784-790.
- Canadian Study of Health and Aging, Consortium of Montreal and McGill Universities: Canadian Study of Health and Aging II. Manual of Administration. Unpublished document, 1996
- Christensen, K. J., Riley, B. E., Heffernan, K. A., Love, S. B., & McLaughlin Sta Maria M. E. (2002). Facial recognition test in the elderly: norms, reliability and premorbid estimation. *The Clinical neuropsychologist*, 16(1), 51-6. doi:10.1076/clin.16.1.51.8332
- Chou, K. L., Amick, M. M., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D., ... & Uc, E. Y. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2501-2507.

- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, *114*(5), 2095-2122.
- Copeland, J. N., Lieberman, A., Oravivattanakul, S., & Tröster, A. I. (2016). Accuracy of Patient and Care Partner Identification of Cognitive Impairments in Parkinson's Disease—Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders*, *31*(5), 693-698.
- Costa, A., Monaco, M., Zabberoni, S., Peppe, A., Perri, R., Fadda, L., ... & Carlesimo, G. A. (2014). Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PloS one*, *9*(1), e86233.
- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, *48*(5 Suppl 6), S10–S16.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–14.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *57*(3), 360–7.
- Della Sala, S., Baddeley, A., Papagno, C., & Spinnler, H. (1995). Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *769*, 161–71.
- Della Sala, S., Foley, J. A., Beschin, N., Allerhand, M., & Logie, R. H. (2010). Assessing dual-task performance using a paper-and-pencil test: normative data. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *25*(5), 410–9. doi:10.1093/arclin/acq039
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). California Verbal Learning Test— Second Edition, Adult Version.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. (2001). Delis-Kaplan Executive Function System. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Desrosiers, J., Bravo, G., Hébert, R., & Dubuc, N. (1995). Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age and ageing*, *24*(5), 402-406.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., ... Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *22*(16), 2314–24. doi:10.1002/mds.21844

- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(16), 2391-2397.
- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Deste, A., & Thomas-ante, C. (2010). Cognitive complaints in Parkinson's disease : its relationship with objective cognitive decline. *Journal of Neurology*, 257, 79-84. doi:10.1007/s00415-0095268-2
- Dujardin, K., Moonen, A. J., Behal, H., Defebvre, L., Duhamel, A., Duits, A. A., ... & Leentjens, A. F. (2015). Cognitive disorders in Parkinson's disease: Confirmation of a spectrum of severity. *Parkinsonism & related disorders*.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., ... & Vitale, C. (2014). Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease ?. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(4), 276-281.
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & ZieÂgler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123, 733-745.
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., & Medina, M. (2016). Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-11.
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 3), 550-60. doi:10.1093/brain/awh067
- Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., & Alves, G. (2010). What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology*, 75(14), 1270-1276.
- Fort I, Adoul L, Holl D, Kaddour J, Gana K. (2004). Psychometric properties of the French version of the multifactorial memory questionnaire for adults and the elderly. *Can J Aging*, 23(4), 347-357.
- Gagnon, M., Dartigues, J. F., Mazaux, J., Dequae, L., Letenneur, L., Giroire, J. M., & Barberger Gateau, P. (1994). Self-reported memory complaints and memory performance in elderly French community residents: results of the PAQUID Research Program. *Neuroepidemiology*, 13(4), 145-154.

- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, 56(1), 33-39.
- Geschwind, N. (1979). Specializations of the human brain. *Scientific American*.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 38(9), 1402–1406.
- Gjerstad, M. D., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2007). Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(5), 476-479.
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 13-24.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement Disorders*, 19(9), 1020-1028.
- Goetz, C. G., Wu, J., Curgian, L. M., & Leurgans, S. (2005). Hallucinations and sleep disorders in PD Six-year prospective longitudinal study. *Neurology*, 64(1), 81-86.
- Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Dinh, V., Bernard, B., Merkitich, D., & Goetz, C. G. (2014). Visuoperceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*, awt360.
- Gomperts, S. N., Locascio, J. J., Rentz, D., Santarlasci, A., Marquie, M., Johnson, K. A., & Growdon, J. H. (2013). Amyloid is linked to cognitive decline in patients with Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 80(1), 85-91.
- Gomperts, S. N., Locascio, J. J., Makaretz, S. J., Schultz, A., Caso, C., Vasdev, N., ... & Johnson, K. (2016). Tau positron emission tomographic imaging in the Lewy body diseases. *JAMA neurology*, 73(11), 1334-1341.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in neurosciences*, 15(1), 20-25.
- Goodglass, Kaplan & Barresi (2000). Boston Diagnostic Aphasia Examination—Third Edition (BDAE-3)
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(2), 299-321.
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, awv104.

- Hébert, R., Carrier, R., & Bilodeau, A. (1988). The Functional Autonomy Measurement System (SMAF): description and validation of an instrument for the measurement of handicaps. *Age and ageing*, 17(5), 293-302.
- Henderson, J. M., Carpenter, K., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2000). Degeneration of the centre median–parafascicular complex in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 47(3), 345-352.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 10(4), 608–22. doi:10.1017/S1355617704104141
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 27(4), 516–28. doi:10.1080/13803390490515469
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17:427.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 50(2), 318-318.
- Hong, J. Y., Lee, J. E., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Neurocognitive and atrophic patterns in Parkinson's disease based on subjective memory complaints. *Journal of neurology*, 259(8), 1706-1712.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Hughes, A J, Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 50(2), 140–148.
- Hung, C. I., Liu, C. Y., Wang, S. J., Yao, Y. C., & Yang, C. H. (2012). The cut-off points of the Depression and Somatic Symptoms Scale and the Hospital Anxiety and Depression Scale in detecting non-full remission and a current major depressive episode. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 16(1), 33-40.
- Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., ... & Appollonio, I. (2002). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(2), 366-371.
- Jellinger, K. A. (1991). Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and chemical neuropathology / sponsored by the*

- International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid, 14(3), 153–97.
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 27(1), 8–30. doi:10.1002/mds.23795
- Jankovic, J., & Sherer, T. (2014). The future of research in Parkinson disease. *JAMA neurology*, 71(11), 1351-1352.
- Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18(3), 149–154
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... & Wollny, A. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414-422.
- Jokinen, P., Karrasch, M., Brück, A., Johansson, J., Bergman, J., & Rinne, J. O. (2013). Cognitive slowing in Parkinson's disease is related to frontostriatal dopaminergic dysfunction. *Journal of the neurological sciences*, 329(1), 23-28.
- Jorm, A. F., Christensen, H., Korten, A. E., Jacomb, P. A., & Henderson, A. S. (2001). Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychological medicine*, 31(3), 441.
- Jurica, P. J., Leitten, C. L., & Mattis, S. (2001). Dementia Rating Scale-2. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbuerger, M., Schulz, J. B., Storch, A., ... & Berg, D. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2016.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213.
- Kida, Y., Tachibana, H., Takeda, M., Yoshikawa, H., & Okita, T. (2007). Recognition memory for unfamiliar faces in Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Parkinsonism & related disorders*, 13(3), 157-164.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33-38.

- Koerts, J., Leenders, K. L., Koning, M., Portman, A. T., & Van Beilen, M. (2007). Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of a depression scale (MADRS) in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 25(10), 3132-3136.
- Koerts, J., Van Beilen, M., Tucha, O., Leenders, K. L., & Brouwer, W. H. (2011). Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: initiative, planning and multi-task performance. *PLoS One*, 6(12), e29254.
- Koerts, J., Beilen, M. Van, Leenders, K. L., Brouwer, W. H., Tucha, L., & Tucha, O. (2012). Complaints about impairments in executive functions in Parkinson's disease : The association with neuropsychological assessment. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(2), 194–197. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.10.002
- Koster, D. P., Higginson, C. I., MacDougall, E. E., Wheelock, V. L., & Sigvardt, K. A. (2015). Subjective cognitive complaints in Parkinson disease without dementia: a preliminary study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 22(4), 287-292.
- Kotzbauer, P.T., Cairns, N.J., Campbell, M.C., Willis, A.W., Racette, B.A., Tabbal, S.D., et al., (2012). Pathologic accumulation of alpha-synuclein and Abeta in Parkinson disease patients with dementia, *Archives Neurology*, 69(10).
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2013). Awareness of executive deficits in people with Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(05), 559-570.
- Laatu, S., Revonsuo, A., Pihko, L., Portin, R., & Rinne, J. O. (2004). Visual object recognition deficits in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 10(4), 227-233.
- Lanni, K. E., Ross, J. M., Higginson, C. I., Dressler, E. M., Sigvardt, K. A., Zhang, L., ... & Disbrow, E. A. (2014). Perceived and performance-based executive dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(4), 342-355.
- Lavoie, M., Callahan, B., Belleville, S., Simard, M., Bier, N., Gagnon, L., ... & Macoir, J. (2013). Normative Data for the Dementia Rating Scale-2 in the French-Quebec Population. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(7), 1150-1166.
- Lee, A. C., Harris, J. P., & Calvert, J. E. (1998). Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 36(1), 109-114.
- Leek, E. C., Kerai, J. H., Johnston, S. J., Hindle, J. V., & Bracewell, R. M. (2014). Impaired Visuospatial Transformation but Intact Sequence Processing in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 27(3), 130-138.

- Lees, A. J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, *106*(2), 257-270.
- Lehrner, J., Moser, D., Klug, S., Gleiss, A., Auff, E., Pirker, W., & Pusswald, G. (2014). Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*, *21*(10), 1276-e77.
- Lehrner, J., Kogler, S., Lamm, C., Moser, D., Klug, S., Pusswald, G., ... & Auff, E. (2015). Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics*, *27*(03), 357-366.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., & Weiner, W. J. (1989). Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology*, *39*(4), 557-61.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., Reisman, S., Weiner, W. J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C., & Brown, M. C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, *41*(3), 365-9.
- Levy, R., & Dubois, B. (2005). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral cortex*, *16*(7), 916-928.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed., p. 1016). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2012). *Neuropsychological Assessment* (4th ed., p. 1016). New York: Oxford University Press.
- Lim, S. Y., Fox, S. H., & Lang, A. E. (2009). Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Archives of neurology*, *66*(2), 167-172.
- Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I., ... & Wenning, G. K. (2003). SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Movement disorders*, *18*(5), 467-486.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. a, Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *27*(3), 349-56. doi:10.1002/mds.24893
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martínez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(11), 1546-50. doi:10.1002/mds.22173

- Louis, E. D., Levy, G., Côte, L. J., Mejia, H., Fahn, S., & Marder, K. (2001). Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 58(10), 1630-1634.
- Louis, E. D., Klatka, L. A., Liu, Y., & Fahn, S. (1997). Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology*, 48(2), 376-380.
- Mack, J., Okai, D., Brown, R. G., Askey-Jones, S., Martin, A., Samuel, M., & David, A. S. (2013). The Role of Self-Awareness and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease With Control Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 25, 141-149.
- Marino, S. E., Meador, K. J., Loring, D. W., Okun, M. S., Fernandez, H. H., Fessler, A. J., Werz, M. A. (2009). Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy and Behavior*, 14(3), 459-464. doi:10.1016/j.yebeh.2008.12.007
- Martin, W. E., Loewenson, R. B., Resch, J. A., & Baker, A. B. (1973). Parkinson's disease Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*, 23(8), 783-783.
- Massman, P. J., Delis, D. C., Butters, N., Levin, B. E., & Salmon, D. P. (1990). Are all subcortical dementias alike? Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 12(5), 729-44. doi:10.1080/01688639008401015
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Jean, L., Thivierge, S., Provencher, P., & Simard, M. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2 Screening for MCI and Dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 26(5), 389-398.
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 25(2), 100-6. doi:10.1177/0891988712445086
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Geriatric Psychiatry*, 11(77), 77-121.
- Mattis S. Dementia Rating Scale. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1988
- McPherson, S. & Cummings, J.L. (2009). Neuropsychological aspects of Parkinson's disease and parkinsonism. In I. Grant & K.M. Adams (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders* (3rd ed.). New York : Oxford University Press.
- Menza, M. A., Robertson-Hoffman, D. E., & Bonapace, A. S. (1993). Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biological psychiatry*, 34(7), 465-470.

- Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., & Fuhr, P. (2014). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Frontiers in aging neuroscience*, 6.
- Miranda, B. et al (2008) Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(8):869–873).
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439-451.
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., ... & Reisberg, B. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 13(3), 296-311.
- Montse, A., Pere, V., Carme, J., Francesc, V., & Eduardo, T. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 23(5), 592–8. doi:10.1076/jcen.23.5.592.1248
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239–45. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., De Haan, R. J., & Schmand, B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(03), 426-437.
- Noe, E., Marder, K., Bell, K. L., Jacobs, D. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, 19(1), 60-67.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action (pp. 1-18). Springer US.
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., & Laiacona, M. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su sogetti normali. *Archivio di psicologia, neurologia e psichiatria*.

- Nuti, A., Ceravolo, R., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., ... & Bonuccelli, U. (2004). Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*, *11*(5), 315-320.
- Obeso, I., Casabona, E., Bringas, M. L., Álvarez, L., & Jahanshahi, M. (2012). Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behavioural neurology*, *25*(2), 111-118.
- O'Brien, T. J., Wadley, V., Nicholas, A. P., Stover, N. P., Watts, R., & Griffith, H. R. (2009). The contribution of executive control on verbal-learning impairment in patients with Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Archives of clinical neuropsychology*, *24*(3), 237-244.
- Olsson, I., Mykletun, A., & Dahl, A. A. (2005). The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC psychiatry*, *5*(1), 46.
- Parkinson Society Canada. (2003). Parkinson's Disease: Social and Economic Impact. Récupéré le 30 août 2015 à : http://www.parkinson.ca/atf/cf/%7BD40C382A398D-4841-913AA1491D9B901F%7D/ParkinsonsDisease_Fr.pdf
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, *46*(3), 590-596.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Alves, G., & Aarsland, D. (2009). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism & related disorders*, *15*(4), 295-299.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, *56*(3), 303-308.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194.
- Pfeiffer, H. C. V., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., & Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, *129*(5), 307-318.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, *50*(4), 374-379.
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(6), 636-642.

- Poliakoff, E., O'Boyle, D. J., Moore, A. P., McGlone, F. P., Cody, F. W., & Spence, C. (2003). Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition. *Brain*, *126*(9), 2081-2092.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of neurology*, *56*(2), 173-181.
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., ... & Tolosa, E. (2015). The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Movement Disorders*, *30*(2), 229-237.
- Possin, K. L., Filoteo, J. V., Song, D. D., & Salmon, D. P. (2008). Spatial and object working memory deficits in Parkinson's disease are due to impairment in different underlying processes. *Neuropsychology*, *22*(5), 585.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Halliday, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591-1601.
- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., & Elm, J. (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, *69*(4), 342-347.
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 183-189.
- Reijnders, J. S., Scholtissen, B., Weber, W. E., Aalten, P., Verhey, F. R., & Leentjens, A. F. (2010). Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Movement Disorders*, *25*(14), 2318-2325.
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *6*(1), 11-24.
- Richard, I. H. (2006). Apathy does not equal depression in Parkinson disease: Why we should care. *Neurology*, *67*(1), 10-11.
- Richard, I. H. (2005). Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Advances in neurology New York Raven Press*, *96*, 42.
- Ridgel, A. L., Kim, C.-H., Fickes, E. J., Muller, M. D., & Alberts, J. L. (2011). Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *Journal of aging and physical activity*, *19*(2), 87-98.

- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and cognition*, 18(1), 70–87.
- Ruberg, M., Rieger, F., Villageois, A., Bonnet, A. M., & Agid, Y. (1986). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in frontal cortex and cerebrospinal fluid of demented and non-demented patients with Parkinson's disease. *Brain research*, 362(1), 83-91.
- Ryan, J. J., Glass, L. A., Bartels, J. M., & Paolo, A. M. (2009). Base rates of “10 to 11” clocks in Alzheimer's and Parkinson's disease. *The International journal of neuroscience*, 119(9), 1261–6.
- Ryoo, H. L., Pierrotti, D., & Joyce, J. N. (1998). Dopamine D3 receptor is decreased and D2 receptor is elevated in the striatum of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 13(5), 788-797.
- Saito, Y., Shioya, A., Sano, T., Sumikura, H., Murata, M., & Murayama, S. (2016). Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Movement Disorders*, 31(1), 135-138.
- Sanchez-Ramos, J. R., Ortoll, R., & Paulson, G. W. (1996). Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Archives of neurology*, 53(12), 1265-1268.
- Santangelo, G., Trojano, L., Vitale, C., Ianniciello, M., Amboni, M., Grossi, D., & Barone, P. (2007). A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Movement Disorders*, 22(16), 2418–2425.
- Santangelo, G., Barone, P., Trojano, L., & Vitale, C. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism & related disorders*, 19(7), 645-653.
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Angrisano, M. G., Picillo, M., Errico, D., ... & Barone, P. (2014). Subthreshold depression and subjective cognitive complaints in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 21(3), 541-544.
- Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *The Journal of Neuroscience*, 22(12), 5198-5203.
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, 46(1), 121-125.
- Schofield, P. W., Jacobs, D., Marder, K., Sano, M., & Stern, Y. (1997). The validity of new memory complaints in the elderly. *Archives of Neurology*, 54(6), 756-759.

- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *16*(3), 507-510.
- Siegert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *22*(4), 450–61. doi:10.1037/0894 4105.22.4.450
- Sitek, E. J., Sołtan, W., Wiczorek, D., Robowski, P., & Sławek, J. (2011). Self awareness of memory function in Parkinson's disease in relation to mood and symptom severity. *Aging & mental health*, *15*(2), 150-156.
- Sitek, E. J., Sołtan, W., Wiczorek, D., Schinwelski, M., Robowski, P., Harciarek, M., Sławek, J. (2013). Self-awareness of executive dysfunction in Huntington's disease: comparison with Parkinson's disease and cervical dystonia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *67*(1), 59–62. doi:10.1111/pcn.12006
- Skidmore, F. M., Yang, M., Baxter, L., Von Deneen, K., Collingwood, J., He, G., ... & Liu, Y. (2013). Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *Neuroimage*, *81*, 484-495.
- Somme, J. H., Salazar, A. M., Gonzalez, A., Tijero, B., Berganzo, K., Lezcano, E., ... & Gómez Esteban, J. C. (2015). Cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease patients with the G2019S and R1441G mutations of the LRRK2 gene. *Parkinsonism & related disorders*, *21*(5), 494-499.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *4*(2), 134–9.
- Stein, M. B., Heuser, I. J., Juncos, J. L., & Uhde, T. W. (1990). Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *The American journal of psychiatry*, *147*(2), 217.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press, USA.
- Tandberg, E., Larsen, J. P., & Karlsen, K. (1998). A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *13*(6), 895-899.
- Taylor, A., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in *Parkinson's disease*. *Brain*, *109*(5), 845-883.
- Taylor, J. P., Rowan, E. N., Lett, D., O'Brien, J. T., McKeith, I. G., & Burn, D. J. (2008). Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented

- Parkinson's disease independent of motor phenotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(12), 1318-1323.
- Thaler, N. S., Allen, D. N., Hart, J. S., Boucher, J. R., McMurray, J. C., & Mayfield, J. (2012). Neurocognitive correlates of the trail making test for older children in patients with traumatic brain injury. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(4), 446–52. doi:10.1093/arclin/acs042
- Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 267-288.
- Tissingh, G., Berendse, H. W., Bergmans, P., DeWaard, R., Drukarch, B., Stoof, J. C., & Wolters, E. C. (2001). Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Movement disorders*, 16(1), 41–46.
- Tröster, A. I., Paolo, A. M., Lyons, K. E., Glatt, S. L., Hubble, J. P., & Koller, W. C. (1995). The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(4), 672–6.
- Troyer, A. K., & Rich, J. B. (2002). Psychometric properties of a new metamemory questionnaire for older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(1), 19–27.
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory?. *Current Directions in Psychological Science*, 67-70.
- Tuokko H, Gabriel G, and the CSHA Neuropsychology Working Group (2006). Neuropsychological detection of cognitive impairment: Inter-rater agreement and factors affecting clinical decision-making. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 72-79.
- Van Buuren, S. (2007). Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Statistical methods in medical research*, 16(3), 219-242.
- Verstichel, P. & Cambier, J. (2005). Les aphasies. Dans T. Botez Marquard et F. Boller (Eds.), *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement* (3^{ème} ed.) Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal.
- Villardita, C., Smirni, P., Le Pira, F., Zappala, G., & Nicoletti, F. (1982). Mental deterioration, visuoperceptive disabilities and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 66(1), 112-120.
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J.-F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 31(3), 210–7. doi:10.1159/000326212

- Walker, A. Y., Shores, A. E., Trollor, J. N., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2000). Neuropsychological functioning of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 115-124.
- Wang, Y. X., Zhao, J., Li, D. K., Peng, F., Wang, Y., Yang, K., ... & Wang, J. (2017). Associations between cognitive impairment and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and Behavior*.
- Wechsler, D. (2008). Wechsler Adult Intelligence Scale —Fourth Edition (WAIS–IV). PsychCorp.
- Weintraub, D., Oehlberg, K. A., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2006). Test characteristics of the 15-item geriatric depression scale and Hamilton depression rating scale in Parkinson disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, 14(2), 169-175.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2004). Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(5), 784-788
- Wesnes, K. A., McKeith, I., Edgar, C., Emre, M., & Lane, R. (2005). Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*, 65(10), 1654-1656.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(5), 738-754.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A journal of neurology*, 130(7), 1787–1798.
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val158met genotype. *Brain*, 131(2), 397-408.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain : a journal of neurology*, 132(11), 2958–69. doi:10.1093/brain/awp245
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., & Evans, J.J. (1996) Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). London: Thames Valley Test Company
- Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 9(1), 17–24.

- Wright, M. J., Burns, R. J., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia*, 28(2), 151-159.
- Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version. *Clinical gerontologist*, 5(1-2), 165-173.
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R., Wadia, P., ... & Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23(2), 297-299.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology*, 16(4), 193-210.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1127-1144.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. F., ... & Eidelberg, D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(3), 184.
- Zhao, P., & Yu, B. (2006). On model selection consistency of Lasso. *Journal of Machine learning research*, 7(Nov), 2541-2563.
- Zomeran, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). Clinical neuropsychology of attention. Oxford University Press.

Annexe
Annexe 1
Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson de l'UKPDSBB

Étape 1. Diagnostic du syndrome parkinsonien

- A. Bradykinésie
 - B. Au moins un des éléments suivants :
 - Rigidité musculaire
 - Tremblements au repos de 4-6 Hz
 - Instabilité posturale qui n'est pas causée par un des déficits primaires visuels, vestibulaires, cérébelleux ou une dysfonction proprioceptive
-

Étape 2. Critères d'exclusion pour la maladie de Parkinson

1. Historique d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec une progression en escalier des caractéristiques parkinsoniennes
 2. Historique de traumatismes à la tête répétés
 3. Historique d'encéphalite certaine
 4. Crises oculogyres
 5. Traitement aux neuroleptiques au début des symptômes
 6. Plus d'un parent atteint
 7. Rémission soutenue
 8. Symptômes strictement unilatéraux après 3 ans
 9. Paralysie du regard typique de la paralysie supranucléaire progressive
 10. Signes cérébelleux
 11. Symptômes autonomes sévères et précoces
 12. Démence sévère et précoce avec des perturbations de la mémoire, du langage et des praxies
 13. Signe de Babinski
 14. Présence d'une tumeur ou hydrocéphalie de communication (hydrocéphalie à pression normale) à l'imagerie
 15. Réponse négative à de grandes doses de levodopa en l'absence de malabsorption
 16. Exposition au MPTP
-

Étape 3. Critères prospectifs positifs supportant la maladie de Parkinson

Trois ou plus sont requis pour le diagnostic certain de maladie de Parkinson en combinaison avec l'étape 1.

1. Début unilatéral
 2. Présence de tremblements au repos
 3. Évolution progressive
 4. Asymétrie persistante, affectant surtout le côté atteint en premier
 5. Excellente réponse (70-100%) à la levodopa
 6. Chorée sévère induite par la levodopa
 7. Réponse à la levodopa pour 5 ans ou plus
 8. Évolution clinique de 10 ans ou plus.
-

Traduction libre adaptée de (Gibb & Lees, 1988; Hughes et al., 1992).

Annexe 2
Échelle de Hoehn et Yahr (Hoehn & Yahr, 1967) modifiée (Goetz et al., 2004)

Stade	Manifestations cliniques (plus élaborées que la version originale)
0	Aucun signe de maladie de Parkinson.
1	Maladie unilatérale. Tremblements unilatéraux et incoordination des mouvements de la main.
1.5*	Maladie unilatérale avec atteinte axiale.
2	Maladie bilatérale, sans trouble de l'équilibre. Tremblements et ralentissement bilatéral des mouvements, fatigue, difficulté de la coordination des mouvements.
2.5*	Maladie bilatérale légère, récupération de l'équilibre après un test de poussée.
3	Maladie bilatérale légère à modérée, déséquilibre modéré, <i>test de poussée</i> anormal, rigidité et bradykinésie importants, festination, rétropulsion. Le patient reste physiquement autonome.
4	Atteinte bilatérale avec instabilité posturale. Handicap sévère, mais possibilité de marcher ou de rester debout sans aide. Risque élevé de chutes et de fractures.
5	Atteinte très sévère et très évoluée, le patient est en chaise roulante ou alité sauf avec aide. La dépendance est totale.

* Dans l'échelle modifiée seulement.

Traduction libre adaptée de Hoehn et Yahr (1967) et de Goetz et al. (2004).

Annexe 3
Critères diagnostiques de la MP-DÉM suggérés par la MDS

Caractéristiques de la démence associée à la maladie de Parkinson (MP-DÉM)

I. Caractéristiques essentielles

- A. Diagnostic de maladie de Parkinson (MP) basé sur les critères de la maladie de Parkinson de la United Kingdoms Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb & Lees, 1988; AJ J Hughes et al., 1992).
- A. Un syndrome de démence avec un début insidieux et une progression lente, se développant dans le contexte établi de la maladie de Parkinson et diagnostiqué par l'histoire médicale, le portrait clinique et l'évaluation mentale, défini comme :
 - Atteinte dans plus d'un domaine cognitif
 - Représente un déclin par rapport au niveau de fonctionnement pré-morbide
 - Déficits suffisamment sévères pour perturber la vie quotidienne (aspects sociaux, occupationnels ou soins personnels), indépendants de l'handicap imputable aux symptômes moteurs ou aux symptômes du système autonome

II. Caractéristiques cliniques associées

- A. **Caractéristiques cognitives :**
 - **Attention :** Atteintes dans l'attention spontanée et focalisée, mauvaise performance dans les tâches attentionnelles; la performance peut fluctuer durant la journée et d'un jour à l'autre.
 - **Fonctions exécutives :** Atteintes dans les tâches requérant l'initiation, la planification, la formation de concepts, la recherche de règle, flexibilité mentale ou le maintien de concept; ralentissement de la pensée/traitement de l'information (bradyphrénie).
 - **Fonctions visuo-spatiales :** Atteintes dans les tâches requérant l'orientation visuo-spatiale, la perception ou la construction.
 - **Mémoire :** Atteintes dans le rappel libre d'évènements récents ou dans des tâches requérant l'apprentissage de nouveau matériel; la mémoire s'améliore généralement avec des indices; la reconnaissance est généralement meilleure que le rappel libre.
 - **Langage :** Les fonctions principales sont largement préservées. Il est possible d'observer des difficultés dans la recherche du mot et une atteinte dans la compréhension de phrases complexes.
- B. **Caractéristiques comportementales :**
 - **Apathie :** spontanéité réduite; perte de motivation, d'intérêt et de comportements d'efforts.
 - **Changements dans la personnalité et l'humeur :** incluant des symptômes anxieux et dépressifs

-
- **Hallucinations** : principalement visuelles, généralement complexes, visions formées de personnes, d'animaux ou d'objets.
 - **Délires** : généralement paranoïdes, comme les délires de l'infidélité, ou un pensionnaire fantôme (invités non-désirés dans la maison).
 - **Sommeil** : Somnolence diurne excessive.

III. Caractéristiques qui n'excluent pas le diagnostic de MP-DÉM, mais le rendent incertain

- A. Coexistence de n'importe quelle anomalie qui pourrait par soi-même causer l'atteinte cognitive, mais jugée comme n'étant pas la cause de la démence, p.ex. la présence de maladie vasculaire à l'imagerie.
- B. L'intervalle de temps entre le développement des symptômes moteurs et cognitifs est inconnu.

IV. Caractéristiques suggérant d'autres conditions ou d'autres maladies comme étant la cause de la déficience cognitive, qui, lorsque présentes, rendre la fiabilité du diagnostic de MP-DÉM impossible.

- A. Symptômes cognitifs et comportementaux qui apparaissent uniquement dans le contexte d'autres conditions comme :
 - Confusion aigüe liée à : maladies ou anomalies systémiques; intoxication liée à la drogue.
 - Dépression majeure selon les critères du DSM-IV
- B. Caractéristiques compatibles avec les critères de la « démence vasculaire probable » selon la NINDS-AIREN (démence dans le contexte d'une atteinte cérébrovasculaire tel qu'indiqué par signes focaux à l'examen neurologique, tel que l'hémi-parésie, des déficits sensoriels et l'évidence d'atteintes cérébrovasculaires pertinentes à l'imagerie cérébrale **ET** une relation entre les deux tel qu'indiquée par la présence de un ou plus des éléments suivants :
 - début de la démence à l'intérieur d'une fenêtre de trois mois suivant un accident vasculaire cérébral reconnu
 - détérioration abrupte dans les fonctions cognitives
 - progression fluctuante et en escalier des déficits cognitifs

Critères pour le diagnostic d'une MP-DÉM probable et possible

MP-DÉM probable

- A. Caractéristiques essentielles : les deux doivent être présentes (section I)
 - B. Caractéristiques cliniques associées :
 - Profil typique de déficits cognitifs incluant une atteinte dans au moins deux des quatre domaines cognitifs principaux (attention atteinte et peut fluctuer, fonctions exécutives atteintes, fonctions visuo-spatiales atteintes et la mémoire dans le rappel libre est atteinte, mais s'améliore généralement avec le rappel indicé)
 - La présence d'au moins une caractéristique comportementale (section II-B) (apathie, humeur anxieuse ou dépressive, hallucinations, délires,
-

somnolence diurne excessive) supporte le diagnostic de MP-DÉM probable; cependant l'absence de symptômes comportementaux n'exclut pas le diagnostic.

- c. Aucune des caractéristiques de la section III ne sont présentes.
- d. Aucune des caractéristiques de la section IV ne sont présentes

MP-DÉM possible

- A. Caractéristiques essentielles : les deux doivent être présentes (section I)
- B. Caractéristiques cliniques associées :
 - Profil atypique de déficits cognitifs dans un ou plusieurs domaines, comme aphasia fluente ou de réception (aphasia de Wernicke) prédominante, ou amnésie antérograde pure (la mémoire ne s'améliore pas avec les indices ou dans les tâches de reconnaissance) avec l'attention préservée.
 - Les caractéristiques comportementales (section II-B) peuvent ou non être présentes.

OU

- c. Une ou plus des caractéristiques de la section III sont présentes.
 - d. Aucune des caractéristiques de la section IV ne sont présentes.
-

Traduction libre adaptée de Emre et al., 2007.

Annexe 4

Critères diagnostiques du MP-TCL suggérés par la MDS

I. Critères d'inclusion

- B. Diagnostic de maladie de Parkinson (MP) basé sur les critères de la maladie de Parkinson de la *United Kingdoms Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Gibb & Lees, 1988; AJ J Hughes et al., 1992).
 - C. Dans le contexte d'une MP établie, déclin graduel dans une habileté cognitive, rapportée par le patient ou un proche, ou par le clinicien.
 - D. Présence de déficits cognitifs à l'évaluation neuropsychologique formelle ou dans une échelle des habiletés cognitives globales (détaillé dans la section III)
 - E. Les déficits cognitifs ne sont pas suffisants pour interférer significativement avec l'indépendance fonctionnelle, mais des difficultés subtiles dans des tâches fonctionnelles complexes peuvent être présentes.
-

II. Critères d'exclusion

- A. Diagnostic de démence dans le cadre de la maladie de Parkinson tel que déterminé par les critères de la MDS pour la MP-DÉM (Emre et al., 2007).
 - B. Autres explications majeures pour l'atteinte cognitive (p.ex. delirium, accident vasculaire cérébral, dépression majeure, anomalies métaboliques, effets secondaires de la médication ou traumatisme à la tête).
 - C. Autres conditions co-morbides associées à la maladie de Parkinson (p.ex. handicap moteur ou anxiété sévère, dépression, somnolence diurne excessive ou psychose) qui, de l'avis du clinicien, peuvent influencer significativement l'évaluation cognitive.
-

III. Lignes directrices spécifiques pour l'évaluation de niveau I et de niveau II

Évaluation de niveau I (évaluation abrégée)

- A. Atteinte dans une échelle des fonctions cognitives globales validée pour l'utilisation dans la MP
- ou*
- B. Atteinte dans au moins deux tests, lorsqu'une batterie limitée de tests neuropsychologiques est administrée (c.-à-d. que la batterie inclut moins de deux tests pour chacun des cinq domaines cognitifs, ou que moins de cinq domaines cognitifs sont évalués).

Évaluation de niveau II (évaluation complète)

- A. Évaluation neuropsychologique qui inclut deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs (l'attention et la mémoire de travail, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire et les fonctions visuospatiales).
 - B. Atteinte dans au moins deux tests neuropsychologiques, représentée par une atteinte dans deux tests au sein d'un domaine cognitif ou par une atteinte dans un test dans deux domaines cognitifs différents.
 - C. L'atteinte dans un test neuropsychologique peut être démontrée par :
 - Une performance approximativement de 1 à 2 É.-T. sous les normes appropriées

ou

 - Un déclin significatif démontré par une série de tests cognitifs dans le temps

ou
-

. Un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement prémorbide

IV. Classification en sous-types de MP-TCL (optionnel, requiert deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs et est fortement recommandé pour la recherche)

A. MP-TCL domaine simple : anomalies dans deux tests au sein d'un même domaine cognitif (spécifiez le domaine), avec les autres domaines étant intacts

ou

B. MP-TCL domaines multiples : anomalies dans au moins un test dans deux domaines cognitifs ou plus (spécifiez les domaines)

Traduction libre adaptée de Litvan et al. (2012).

Annexe 5

Questionnaire sur les informations personnelles et médicales

Information personnelle

Numéro de dossier : Date de l'évaluation : Évaluateur :

Sexe : Date de naissance : Âge au moment de la rencontre :

Taille (cm) : Poids (kg) : Tour de taille (cm) : IMC :

Éducation (années) : Dernier diplôme :

Latéralité manuelle : D _____ G _____ Ambidextre _____ G. Contrarié _____

Langue(s) maternelle(s) et autres :

État civil : Type de domicile :

Profession : Emplois exercés :

Occupations, activités, loisirs :

Information médicale et facteurs de risque vasculaires

Niveau d'activité physique global	Aucun	Léger	Modéré	Élevé	Très élevé
-Actuel (encercler) :	0 /semaine	1 /semaine	2-3 /semaine	4-5 /semaine	6+ /semaine
<i>Spécifier les sports pratiqués :</i>	<i>(estimation de l'intensité)</i>				
-Avant maladie (encercler) :	0 /semaine	1 /semaine	2-3 /semaine	4-5 /semaine	6+ /semaine
<i>Spécifier les sports pratiqués :</i>	<i>(estimation de l'intensité)</i>				

Consommation moyenne (/semaine) Alcool _____ Café _____ Cigarettes _____ Drogues _____

Antécédents familiaux :

Facteurs de risque vasculaires	Présence, non traité ou non contrôlé (1)	Présence, traité ou contrôlé (2)	Durée ou date d'apparition
Hypertension artérielle			
(Hypotension artérielle)			
Diabète (type I ou II)			
Hypercholestérolémie			
Hyperlipidémie			
Problèmes cardiaques			
Histoire d'AVC ou d'AIT			
Tabagisme actuel			
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)			
Alcoolisme (> 24 (h) ou 14 (f) cons. / sem.)			
Sédentarité physique			

* Absence vaut pour (0) dans la banque de données

Annexe 5 (suite)

Questionnaire sur les informations personnelles et médicales

Problèmes physiques et médicaux	Présence, non traité ou non contrôlé (1)	Présence, traité ou contrôlé (2)	Durée ou date d'apparition
Traumatismes crâniens			
Infection neurologique			
Cancer (spécifier : _____)			
Troubles de la vision			
Troubles de l'olfaction			
Troubles de l'audition			
Troubles gustatifs			
Troubles au toucher			
Troubles de l'appétit			
Troubles du sommeil, somnolence diurne			
Problèmes d'incontinence			
Problèmes d'ordre sexuels			
Hyperthyroïdisme ou hypothyroïdisme			
Épilepsie			
Paralyse			
Migraines persistantes			
Arthrite ou rhumatismes			
Chevilles enflées			
Sensations de faiblesse ou étourdissements			
Vomissements / nausées			
Évanouissement / perte de conscience			
Fatigue, baisse d'énergie			

* Absence vaut pour (0) dans la banque de données.

Chirurgies ou interventions :

Information maladie de Parkinson (voir dossier médical)

Date du diagnostic : Neurologue traitant :

Durée de la maladie: Hoehn & Yahr : UPDRS (tot) :

UPDRS-I : UPDRS-II : UPDRS-III : UPDRS-IV :

Latéralité des symptômes : Symptômes dominants :

Médication au moment de l'évaluation

Pour traiter _____	Médication	Dose	Fréquence	Moment	Date

Annexe 6
Calcul de l'indice U pour la double tâche de Baddeley

$$\mu = \frac{p_m + p_t}{2}$$
$$p_m = 100 - \frac{(m_{\text{single}} - m_{\text{dual}}) \times 100}{m_{\text{single}}}$$
$$p_t = 100 - \frac{(t_{\text{single}} - t_{\text{dual}}) \times 100}{t_{\text{single}}}$$

Tiré de Della Sala et al. (2010).

Annexe 7

Système de cotation du test de l'Horloge (Rouleau et al., 1992)

1. Integrity of the clockface (maximum: 2 points)

- 2: Present without gross distortion
- 1: Incomplete or some distortion
- 0: Absent or totally inappropriate

2. Presence and sequencing of the numbers (maximum: 4 points)

- 4: All present in the right order and at most minimal error in the spatial arrangement
- 3: All present but errors in spatial arrangement
- 2: Numbers missing or added but no gross distortions of the remaining numbers
Numbers placed in counterclockwise direction
Numbers all present but gross distortion in spatial layout (i.e., hemineglect, numbers outside the clock)
- 1: Missing or added numbers and gross spatial distortions
- 0: Absence or poor representation of numbers

3. Presence and placement of the hands (maximum: 4 points)

- 4: Hands are in correct position and the size difference is respected.
- 3: Slight errors in the placement of the hands or no representation of size difference between the hands.
- 2: Major errors in the placement of the hands (significantly out of course including 10 to 11)
- 1: Only one hand or poor representation of two hands
- 0: No hands or perseveration on hands score total sur 10 points

Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy et McGuire (1992).