



**Réadaptation cognitive des activités instrumentales de
la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer:
Élaboration et évaluation d'une intervention**

Thèse

Stéphanie Thivierge

Doctorat en psychologie
Philosophiae Doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Stéphanie Thivierge, 2013

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les données épidémiologiques indiquent que de plus en plus de personnes âgées développeront la maladie d'Alzheimer (MA) dans les années à venir, entraînant des coûts financiers et sociaux considérables. En l'absence d'un traitement capable de guérir cette affection, des scientifiques provenant de plusieurs domaines de recherche tentent de mettre au point des moyens pour en traiter les symptômes.

La présente thèse s'inscrit dans cet effort en proposant une intervention dont le but est de réapprendre à des personnes atteintes de MA une activité instrumentale de la vie quotidienne (AIVQ) spécifiquement identifiée comme étant problématique par le patient et son proche. Les chapitres de la thèse présentent la démarche complète de la conception et l'évaluation de cette intervention. Après une introduction présentée au Chapitre I, le Chapitre II met de l'avant une synthèse critique visant à vérifier l'état de la littérature portant sur les interventions cognitives, et plus spécifiquement les écrits adressant la réadaptation cognitive et les techniques de l'apprentissage sans erreur (ASE) et du rappel espacé (RE). Le Chapitre III présente ensuite une étude de cas à niveaux de base multiples portant sur la faisabilité, la tolérabilité et l'efficacité préliminaire d'un programme de réadaptation cognitive basé sur les techniques d'ASE et de RE. Les résultats positifs obtenus chez les deux participants de cette étude de cas ont mené à l'élaboration d'un protocole randomisé contrôlé en chassé-croisé présenté dans le Chapitre IV. Dans cette deuxième étude, 20 participants ont été entraînés deux fois par semaine pendant quatre semaines avec les techniques de l'ASE et du RE. Une différence statistiquement significative a été observée entre le groupe ayant reçu l'intervention et le groupe en attente. Ces améliorations ont été maintenues jusqu'à trois mois après la fin du traitement. L'intervention n'a pas eu d'effet sur la réalisation de l'ensemble des activités de la vie quotidienne, le fonctionnement de la mémoire, le fonctionnement cognitif général, ainsi que le niveau de qualité de vie des patients. Enfin, le Chapitre V se veut une critique de l'ensemble de cette démarche doctorale et propose des pistes de recherche futures.

AVANT-PROPOS

Toutes les sections du présent travail doctoral ont été rédigées par l'auteur de la présente thèse. Plus précisément, elle a défini la problématique, rédigé les questions de recherche, conçu et mis en place l'intervention, ainsi que réalisé l'analyse, l'interprétation et la rédaction des résultats. Les co-auteurs des trois articles ont tous fourni un apport justifiant leur association à ces publications, et ont également lu et approuvé intégralement leur contenu.

Les sections *Introduction* et *Discussion générale* respectent les normes de rédaction et de présentation en vigueur à l'École de Psychologie de l'Université Laval, à savoir celles prônées par l'*American Psychological Association* (APA). Le premier article a été publié en 2011 dans la Revue québécoise de psychologie. L'article 2 a quant à lui été publié dans la revue *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, et ce en 2008. Enfin, le troisième et dernier article composant ce travail doctoral est actuellement sous presse dans l'*American Journal of Geriatric Psychiatry*. La présentation de chacun de ces articles respecte donc les règles en vigueur prônées par la revue où il a été soumis.

REMERCIEMENTS

Mes toutes premières pensées vont à ma directrice de recherche, Martine, sans qui tout cela aurait été impossible. Merci tout d'abord d'avoir cru en moi et de m'avoir offert ce magnifique projet. Merci ensuite pour la justesse et la finesse de tes réflexions et explications, pour ta compréhension, ton écoute et ta présence chaleureuse. Tu m'as aidée à faire de cette grande aventure qu'est le doctorat une expérience intellectuelle intense et enrichissante sur le plan scientifique, tout en me permettant de m'épanouir en tant que clinicienne et en tant que personne. Mille fois merci! Je tiens également à souligner l'apport des membres de mon comité de thèse, Dr Carol Hudon et Dr Michel Pépin, qui ont su apporter un éclairage extérieur judicieux et pertinent, et celui de mon statisticien, Gaétan Daigle, qui s'est toujours rendu disponible pour mes interminables questions.

D'immenses mercis au Programme-réseau de Formation interdisciplinaire en recherche Santé et Vieillesse (FORMSAV), à la Société Alzheimer du Canada, ainsi qu'au Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), pour les bourses qui m'ont été octroyées au cours de la réalisation de ce doctorat. Je profite également de l'occasion pour souligner l'apport de mes assistants de recherche: Mélanie, Marie-Ève, Anne-Catherine, Sarah, Brandy, Amélie, et Alexandre. Par vos compétences scientifiques et vos habiletés cliniques, vous avez contribué à la qualité de ce travail et au bien-être des patients et de leur proche.

Je ne saurais trop remercier mes parents, qui ont su faire de moi une personne déterminée et qui a le souci du travail bien fait. Tout au long de ce parcours doctoral, vous avez été derrière moi, et n'avez jamais douté que je réussirais. Vous avez été des atouts précieux, que ce soit par votre oreille attentive et compatissante ou pour les précieux moments que vous avez passés avec mon petit Liam lors de périodes de rédaction intensive. Des pensées toutes spéciales à ma sœur Caroline, et à mes frères Anthony et Alexandre,

pour être ce que vous êtes, c'est-à-dire une famille aimante et chaleureuse, chez qui il fait toujours bon de revenir.

Sylvain, mon amour, mon âme soeur, ta présence à mes côtés est inestimable. Pour toutes les petites attentions, pour m'avoir épaulé, encouragé, enduré, merci! Ta foi en moi, ton soutien indéfectible et nos beaux moments de folie partagée m'ont permis de rester sereine pendant toutes ces années. Je remercie également ta famille pour leur chaleureuse présence tout au long de cette aventure. Liam, ma belle grenouille, ma petite merveille, tu m'as apporté une dose infinie de bonheur et d'amour, et tu as rajouté de la couleur à mes journées. Tes beaux sourires m'ont encouragés à terminer. Aux deux hommes de ma vie, mille mercis!

Un petit mot pour mes amis, qui tout au long de ce parcours, m'ont permis de décrocher! Merci d'avoir pris des nouvelles de l'avancement de ma thèse, de m'avoir dit que c'était presque terminé même si ce n'était pas vrai, et d'avoir cru en moi. Merci aux membres du laboratoire de neuropsychologie gériatrique. Les seniors, Léonie, Sandra, Marie-Ève, Marie-Claude, Évelyne, et Caroline, qui m'ont épaulées et conseillées sur toutes sortes de petites et grandes choses! Sont venus ensuite Guillaume, Alexandre, Maxime, Laurence et Jessica, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à échanger.

Enfin, tout ceci n'aurait pu prendre place sans la présence des patients et de leur proche, qui m'ont accueillis dans leur foyer sans réserve. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir donné le meilleur de vous-même. Merci pour votre précieux temps, la qualité de votre présence, et les émotions que vous m'avez fait vivre. Merci de croire en la recherche scientifique.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....	iii
AVANT-PROPOS.....	v
REMERCIEMENTS.....	vii
TABLE DES MATIÈRES.....	ix
LISTE DES TABLEAUX PAR CHAPITRE.....	xiii
LISTE DES FIGURES PAR CHAPITRE.....	xv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xvii
CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	1
Maladie d'Alzheimer.....	2
Démence et qualité de vie.....	3
Les interventions non pharmacologiques.....	4
Maladie d'Alzheimer et réadaptation cognitive.....	5
Modèle théorique en lien avec la réadaptation cognitive.....	8
Objectifs de la thèse.....	13
Références.....	15
CHAPITRE II: PREMIER ARTICLE.....	19
Résumé.....	21
Abstract.....	23
Introduction.....	25
Objectifs de la revue synthèse.....	28
Résultats de la revue des écrits.....	29
Efficacité de l'entraînement de la mémoire dans la MA.....	29
Efficacité des techniques de l'ASE et du RE dans l'entraînement de la mémoire.....	32
Interventions cognitives portant sur les AIVQ.....	35
Modèle théorique de la mémoire procédurale en lien avec la réadaptation cognitive.....	38
Mécanismes cognitifs sous-tendant le succès de l'ASE et du RE.....	41
Conclusion.....	43
Pour en savoir plus.....	45
CHAPITRE III: DEUXIÈME ARTICLE.....	55
Résumé.....	57
Abstract.....	59
Introduction.....	61

Ethical Considerations	64
Case A	64
Screening (diagnostic) Evaluation and Results	65
Evaluation of Efficacy and Tolerability	66
Establishment of the baseline level of performance and General Procedure	68
Cognitive Training.....	68
Results of Training.....	69
Case B	71
Screening (diagnostic) Evaluation and Results	71
Evaluation of Efficacy and Tolerability	72
Establishment of the baseline level of performance and General Procedure	73
Cognitive Training.....	73
Results of Training.....	73
Discussion.....	74
References.....	79
Tables	83
Figure.....	87
CHAPITRE IV: TROISIÈME ARTICLE	89
Résumé.....	91
Abstract.....	93
Objectives	95
Methods	96
Participants.....	96
Study Design	97
Setting.....	99
Material.....	99
The screening evaluation	99
The Baseline evaluation (primary outcome).....	100
Secondary outcomes.....	100
Post-training and follow-up evaluations.....	101
Procedure: Cognitive Training	101
Statistical analyses.....	102
Results	103

Participant's characteristics	103
Cognitive intervention effectiveness	103
Discussion	105
References	111
Tables	114
Figures	120
CHAPITRE V : DISCUSSION GÉNÉRALE	123
Résumé du premier article	123
Résumé du deuxième article	126
Résumé du troisième article	128
Concordance des résultats avec d'autres études	130
La réadaptation cognitive et la qualité de vie	132
Utilisation des données et intérêt des analyses statistiques descriptives	133
Symptômes psychologiques et comportementaux dans la démence	134
Équilibre entre théorie, recherche et réalité clinique : la question des mécanismes cognitifs sous-tendant le succès de l'ASE et du RE	135
L'ASE, le RE, et le modèle ACT	140
La combinaison de l'ASE et du RE	140
L'apport de l'ASE et du RE dans l'apprentissage procédural du modèle ACT	141
Impact des interventions cognitives sur l'activité cérébrale	142
Forces de la thèse	144
Démarche méthodologique	144
Intervention basée sur des recommandations présentes dans la littérature	145
Apports de la thèse	148
Implication des proches des personnes atteintes	148
Utilisation d'instruments de mesure ciblant directement la performance	149
Conclusion	154
Références	157

LISTE DES TABLEAUX PAR CHAPITRE

CHAPITRE II: ARTICLE 1

Tableau 1. Abréviations utilisées et leur signification	53
---	----

CHAPITRE III: ARTICLE 2

Table 1. Results of the Cognitive and Clinical Assessments at Screening.....	83
Table 2. Description of the Baseline Instruments.....	84
Table 3. Results of Participants A and B on the Direct Measure of Training at Each Training Session.....	85
Table 4. Results of Participants on the DRS-2, RBMT, and DQoL.....	86

CHAPITRE IV: ARTICLE 3

Table 1. Tests Administered at all Evaluation Points.....	114
Table 2. Participant's Socio-Demographics, MMSE at Baseline, and Medications.....	115
Table 3. Means and Standard Deviations of Primary Outcomes at Baseline, Post-treatments and Follow-ups.....	116
Table 4. Means and Standard Deviations of Secondary Outcomes Administered to the Patients at Baseline, Post-treatments and Follow-ups.....	117
Table 5. Means and Standard Deviations of Secondary Outcomes Administered to the Caregiver at Baseline, Post-treatments and Follow-ups.....	118
Table 6. Results of the General Linear Mixed Model Analysis for Primary and Secondary Outcomes.....	119

CHAPITRE V: DISCUSSION

Tableau 1. Corrélations entre l'apprentissage de l'AIVQ suite à l'intervention (post- traitement MDE - niveau de base MDE) et diverses mesures des mémoires épisodique et de travail ainsi que du fonctionnement exécutif.....	137
--	-----

LISTE DES FIGURES PAR CHAPITRE

CHAPITRE I: INTRODUCTION

Figure 1. Apprentissage Procédural de Nature Cognitive Selon le Modèle Adaptive Control of Thoughts.....	9
--	---

CHAPITRE III: ARTICLE 2

Figure 1. Performance of Participants on the Direct Measure of Training and at Each Training Session.....	87
---	----

CHAPITRE IV: ARTICLE 3

Figure 1. Study Design Illustrated with a Randomization Block.....	120
Figure 2. Comparisons of Performances at Each Time Measure Compared with Baseline Performances.....	121

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAE: Apprentissage Avec Erreurs
ACT: Adaptive Control of Thought
AD: Alzheimer's Disease
ADL : Activity of Daily Living
AFIB : Aachen Functional Item Inventory
AIVQ : Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne
A-MCI : Amnesic Mild Cognitive Impairment
ASC : Alzheimer Society of Canada
ASE: Apprentissage Sans Erreur
AVQ : Activité de la Vie Quotidienne
B-ADL: Bayer Activities of Daily Living
BDRS: Blessed Dementia Rating Scale
BNT: Boston Naming Test
CDRS: Clinical Dementia Rating Scale
CDT: Clock Drawing Test
CLES: Common Language Effect-size Statistic
COPM: Canadian Occupational Performance Measure
CVLT-2: California Verbal Learning Test – 2nd Edition
DAD: Disability Assessment for Dementia
DAFS : Direct Assessment of Functional Status
DEMQOL: Quality of life in Dementia
den: Denominator
df: Degrees of Freedom
DMT: Direct Measure of Treatment
DQoL : Dementia Quality of Life
DRS-2: Dementia Rating Scale – 2^{ième} Édition
EL / ELL: Errorless Learning
ESVC: Groupe de travail de l'étude canadienne sur la santé et le vieillissement
FORMSAV: Réseau de Formation Interdisciplinaire en Santé et Vieillessement
FRSQ: Fonds de la Recherche en Santé du Québec
FU : Follow-up
HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IFD: Incapacité Fonctionnelle dans la Démence
KTA : Kitchen Task Assessment
MA : Maladie d'Alzheimer
MDE : Mesure Directe de l'Entraînement
MMSE: Mini Mental State Examination
N/A: Non Applicable

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI : Neuropsychiatric Inventory
num: Numerator
RA: Research Assistant
RBMT : Rivermead Behavioural Memory Test
RCT: Randomized Controlled Trial
RE: Rappel Espacé
SD : Standard Deviation
SPC: Symptômes Psychologiques et Comportementaux
SR : Spaced Retrieval
TCL: Trouble Cognitif Léger
TMT : Trail Making Test
ToL : Tower of London
WAIS III : Wechsler Adult Intelligence Scale – 3rd Edition
ZBI-22: Zarit Burden Interview – 22 items

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Des estimations indiquent que le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans pourrait atteindre 1 milliard d'ici 2020 et 2 milliards d'ici 2050, représentant dans ce dernier cas 22% de la population mondiale (Alzheimer's Association, 2013; Bloom, Canning, & Fink, 2010). Puisque l'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants concernant le développement de la maladie d'Alzheimer (MA) on peut s'attendre à ce que de plus en plus de personnes développent cette maladie dans les années à venir, entraînant des coûts financiers et sociaux considérables (Hebert, Weuve, Scherr, & Evans, 2013; Lopez, 2011; Qiu, Kivipelto, & Strauss, 2009). Considérant ces données, les études dans le domaine sont nombreuses et les scientifiques sont toujours à la recherche de moyens pour guérir cette affection, ou à tout le moins, de moyens pour en traiter les symptômes.

La présente thèse s'inscrit dans cet effort en révisant tout d'abord la littérature sur les différentes interventions cognitives dans la MA, et en présentant ensuite la conception et l'évaluation d'un programme de réadaptation cognitive visant le réapprentissage d'une activité instrumentale de la vie quotidienne (AIVQ) spécifiquement identifiée comme étant problématique par le patient et son proche. Les prochains paragraphes présentent des concepts importants visant à introduire les trois articles qui composent le corps de la thèse, à savoir une brève introduction sur la maladie d'Alzheimer, le concept de qualité de vie dans la démence, les définitions des termes utilisés pour qualifier les interventions non pharmacologiques, une revue des récents articles publiés dans le domaine de la réadaptation cognitive dans la MA, et enfin la présentation d'un modèle théorique qui servira de base à la conception de l'intervention. La présentation des principaux objectifs poursuivis dans chacun des chapitres qui suivront termine cette introduction générale.

Maladie d'Alzheimer

La majorité des cas de démence serait attribuable à la MA (Alzheimer's Association, 2013). En plus de l'âge, la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, de cas de démence dans l'histoire familiale, et de l'allèle $\epsilon 4$ sur la protéine ApoE font partie des facteurs de risque connus reliés au développement de la maladie (Alzheimer's Association, 2013; Lopez, 2011). Le diagnostic définitif de la MA repose sur une corrélation clinico-pathologique entre la présence de symptômes caractéristiques de la démence et la recherche de plaques séniles et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Le diagnostic clinique habituellement posé se base toutefois sur la symptomatologie clinique et comportementale présentée par le patient. Parmi les outils diagnostiques du clinicien, on retrouve l'histoire de la présentation et de l'évolution, la présence de facteurs pouvant potentiellement contribuer à la présentation actuelle (par exemple, accident cérébro-vasculaire, dépression, médication, etc.), une évaluation des fonctions cognitives, des examens physiques et neurologiques, ainsi que certains examens de laboratoire (par exemple, examen de la glande thyroïde, taux de la vitamine B12, neuroimagerie, etc.) (Morris, 2005). Les critères diagnostiques comprennent une altération de la capacité à fonctionner au quotidien et un déclin par rapport au niveau de fonctionnement antérieur, ces derniers éléments ne pouvant pas être expliqués par la présence d'un délirium ou d'une maladie psychiatrique. L'apparition des symptômes se fait de façon graduelle. Typiquement, un examen neuropsychologique met en lumière une altération de la mémoire épisodique, se traduisant par des déficits au plan de l'encodage et du rappel de l'information nouvellement apprise. Des déficits cognitifs sont également présents dans au moins l'une des sphères suivantes :

- 1) Déficits au plan des habiletés de raisonnement et de la réalisation de tâches complexes; faible jugement;
- 2) Atteintes au plan des habiletés visuo-spatiales;
- 3) Atteintes au plan des fonctions langagières;
- 4) Changements au plan de la personnalité ou du comportement

(American Psychiatric Association, 1994; G. M. McKhann et al., 2011). Bien que l'apparition des difficultés mnésiques est habituellement l'un des premiers signes de la maladie, on retrouve également des variantes plus atypiques, avec des présentations initiales orientées vers le langage, les habiletés visuo-spatiales ou les fonctions exécutives (G. M. McKhann et al., 2011; Warren, Fletcher, & Golden, 2012). En raison du caractère neurodégénératif de la maladie et des nombreuses difficultés vécues, les chercheurs tentent

depuis plusieurs années de mettre au point des interventions visant à ralentir ou à stabiliser les détériorations cognitives et fonctionnelles (Alzheimer's Association, 2013).

En parallèle avec les mesures plus traditionnelles (épreuves neuropsychologiques, échelles d'évaluation des symptômes psycho-comportementaux, neuroimagerie, etc.), l'évaluation de la qualité de vie est de plus en plus préconisée pour rendre compte des effets des programmes d'intervention à l'étude. Selon Mabire et Gay (2013), une évaluation de la qualité de vie accorde à la personne atteinte de démence une place centrale au sein de son programme de soins, en lui permettant d'exprimer la façon dont elle perçoit et ressent les effets de la maladie et du traitement.

Démence et qualité de vie

La qualité de vie est un domaine qui est de plus en plus considéré dans les études portant sur des problématiques reliées à la santé. Ce concept multidimensionnel intègre des aspects touchant à la santé, à l'environnement social, aux relations interpersonnelles, ainsi qu'aux besoins, désirs et croyances propres à chacun (Mabire & Gay, 2013; World Health Organization, 1995). Plusieurs outils ont été développés dans les dernières années pour évaluer la qualité de vie dans la démence (voir Novella et al., 2012 pour une revue des différents instruments disponibles). Certains instruments permettent d'obtenir une appréciation de la qualité de vie par les patients eux-mêmes, alors que d'autres ont été conçus pour obtenir l'avis du proche de la personne atteinte. Plusieurs études ont toutefois démontré que les scores obtenus chez le patient et son proche diffèrent en fonction de différents facteurs, tels que le niveau d'altération aux plans cognitif et fonctionnel du patient, la présence de symptômes neuropsychiatriques chez le patient, et le fardeau de l'aidant. Par ailleurs, l'estimation par le proche du niveau de qualité de vie du patient serait bien souvent plus faible que l'appréciation de cet aspect par le patient lui-même (Bosboom, Alfonso, Eaton, & Almeida, 2012; Zhao et al., 2012). Bien que la présence des troubles cognitifs complique l'administration d'un questionnaire portant sur la qualité de vie à une personne atteinte de démence, cette voie permet une meilleure prise en compte des aspects

subjectifs de la qualité de vie (Grootendorst, Feenu, & Furlong, 1997). De plus, différentes études indiquent qu'un score de 10/30 et plus au MMSE (M. F. Folstein, Folstein, McHugh, & Fanjiang, 2001) permettraient d'obtenir un score valable de la qualité de vie chez des personnes atteintes de démence (Karlavish et al., 2008; Missotten et al., 2007). Puisqu'elles visent des changements sur le plan de la capacité à accomplir des activités de la vie de tous les jours, des interventions cognitives pourraient avoir un impact sur la qualité de vie des patients (Keating & Gaudet, 2012).

Les interventions non pharmacologiques

Bahar-Fuchs, Clare et Woods (2013) définissent trois types d'approches qui diffèrent au plan de la conceptualisation et de l'application: la stimulation cognitive, l'entraînement cognitif, et la réadaptation cognitive. La stimulation cognitive est une intervention non-spécifique regroupant des activités et des discussions visant l'amélioration globale du fonctionnement cognitif et social. L'entraînement cognitif est un terme regroupant les interventions basées sur des pratiques répétées de tâches standardisées, ces dernières étant construites pour cibler spécifiquement une fonction cognitive (e.g. mémoire, attention, résolution de problèmes). Le but de cet entraînement est d'améliorer ou de maintenir une habileté dans un domaine cognitif spécifique. L'enseignement de stratégies visant à améliorer les performances (e.g. méthode des lieux, imagerie visuelle) est également considéré comme étant de l'entraînement cognitif. Enfin, la réadaptation cognitive est une intervention individualisée et adaptée aux besoins de la personne. Le but poursuivi par cette approche n'est pas d'améliorer les performances sur des tâches cognitives, mais plutôt d'augmenter le niveau de fonctionnement de la personne au quotidien en ciblant et en intervenant directement sur une activité dont la réalisation est devenue difficile pour le patient en raison de l'avancement de la maladie.

Ces définitions seront celles qui seront utilisées tout au long du présent travail doctoral. Il est toutefois important de noter qu'elles ne sont pas reconnues par tous les auteurs dans le domaine, et que d'autres taxonomies peuvent être retrouvées dans la littérature.

Maladie d'Alzheimer et réadaptation cognitive

Des chercheurs travaillant dans le domaine de la cognition ont tenté de mettre au point des programmes d'entraînement visant à rétablir certaines fonctions ou pallier à des déficits entraînés par cette maladie (Ballard, Khan, Clack, & Corbett, 2011; Buschert, Bokde, & Hampel, 2010a; Hopper et al., 2013; Kurz, Leucht, & Lautenschlager, 2011). Depuis la parution de la synthèse critique de la littérature en 2011 (voir chapitre II), de nouvelles études portant sur la réadaptation cognitive ont été publiées.

Ainsi, Clare et al. (2010) ont réalisé une étude randomisée contrôlée en simple aveugle comprenant 69 participants atteints de MA répartis dans trois groupes pour lesquels la condition d'entraînement ou de traitement différait: le groupe 1 recevait une réadaptation cognitive, le groupe 2 était en condition attention placebo et donc recevait une thérapie individuelle de relaxation, et le groupe 3, en condition « soins standards », ne recevait qu'un traitement pharmacologique. La condition de réadaptation cognitive consistait en une intervention personnalisée comprenant huit sessions hebdomadaires ayant pour cible l'atteinte de buts pertinents pour des patients atteints de MA. Les buts propres à chaque participant ont été ciblés à l'aide du *Canadian Occupational Performance Measure (COPM)* (Law et al., 1990), un instrument de mesure permettant l'identification de buts appartenant aux domaines des soins personnels, des loisirs, et de la productivité. Chacun de ces buts était ensuite auto-évalué en termes de niveaux actuels de performance et de satisfaction. Le COPM était également administré à la fin de l'intervention, et la différence entre les scores pré et post-traitement étaient considérés comme les principaux indicateurs de l'effet du traitement. En plus d'une brève évaluation neuropsychologique, des questionnaires mesurant l'humeur, la qualité de vie et le fardeau de l'aidant étaient également administrés. Enfin, un sous-groupe de participants se sont prêtés à un examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au niveau de base et à l'évaluation post-traitement. Une évaluation de suivi s'est tenue 6 mois après la fin de l'intervention. Le COPM n'a toutefois pas été ré-administré dans cette dernière évaluation, puisque les

données actuelles ne permettent pas d'assurer la fidélité de l'instrument sur un suivi long terme. L'intervention comprenait la mise en place d'outils pratiques, des techniques pour apprendre de l'information nouvelle, des pratiques pour maintenir l'attention et la concentration, ainsi que des techniques de gestion du stress. Toutefois, les auteurs ne détaillent pas davantage les techniques utilisées dans l'intervention. Au plan des résultats, l'intervention de réadaptation cognitive a mené à une amélioration significative au plan de l'auto-évaluation de la performance et de la satisfaction des patients. Ces changements étaient également supportés par les données obtenues via l'imagerie fonctionnelle. En effet, l'analyse des images provenant des cerveaux de participants ayant reçu la condition de réadaptation cognitive a démontré une augmentation de l'activation au niveau de certaines aires cérébrales liées à l'apprentissage visuel, et ce au cours de l'encodage et de la reconnaissance d'une épreuve d'association noms-visages. Les proches des personnes ayant reçu les conditions de réadaptation cognitive et de relaxation ont évalué leur propre qualité de vie comme étant significativement meilleure au plan des relations sociales que les proches des patients n'ayant pas reçu de traitement. Enfin, à l'évaluation de suivi, les participants ayant reçu la réadaptation cognitive ont évalué leur performance mnésique de façon plus positive que ceux n'ayant reçu que les soins usuels. Cette étude démontre qu'il est possible de mettre au point des protocoles de recherche alliant une intervention personnalisée répondant aux besoins des patients et une méthodologie robuste permettant l'obtention de conclusions solides. Elle atteste également que des patients atteints de MA peuvent améliorer l'appréciation de leur performance et de leur satisfaction par rapport à l'atteinte d'un but. Cependant, l'absence d'une mesure objective mesurant directement la performance et obtenue par un évaluateur qualifié et indépendant, aveugle par rapport à la condition d'entraînement, rend difficile l'interprétation des résultats, à savoir la présence réelle d'un changement sur l'objet de l'intervention. De plus, le manque d'information sur le contenu de l'intervention rend difficile l'appréciation et la réplique de celle-ci, ainsi que sa mise en application clinique.

Dechamps et ses collaborateurs (2011) ont quant à eux mis au point une étude pilote qui opposait deux techniques de réduction des erreurs, l'apprentissage sans erreur et

l'apprentissage par modelage, à l'apprentissage par essais / erreurs. L'intervention visait le réapprentissage d'AIVQ chez des patients avec MA. Les AIVQ étaient choisies en fonction des besoins exprimés par les patients et leur proche. À l'aide d'un devis expérimental intra-sujet, les 14 participants ont été soumis aux trois conditions à l'étude. Afin d'évaluer l'efficacité des différentes conditions d'apprentissage, une mesure directe de l'entraînement a été mise au point par les auteurs de l'étude. L'AIVQ était ainsi divisée en plusieurs étapes et la réalisation de chacune de ces étapes était évaluée comme étant soit : 1) compétente; 2) discutable / inefficace; ou 3) déficitaire. Le score obtenu était ensuite ramené à un pourcentage, pour permettre la comparaison entre les différentes conditions d'apprentissage. L'intervention comprenait 6 séances réparties sur une semaine. Des évaluations de suivi ont eu lieu 1 et 3 semaines après l'intervention. Les conditions d'apprentissage visant la réduction des erreurs ont mené à des résultats significativement meilleurs que ceux obtenus à l'aide de l'apprentissage de type essais / erreurs, avec des tailles d'effet atteignant 0.42 pour l'apprentissage par modelage et 0.35 pour l'apprentissage sans erreur (ASE). Tout comme l'étude de Clare et al. (2010), cette étude atteste du potentiel de la réadaptation cognitive, en démontrant qu'il est possible pour des patients avec MA de réapprendre plusieurs AIVQ à l'aide de techniques visant la réduction des erreurs. Elle met également en lumière la supériorité de ces techniques sur un apprentissage permettant la production d'erreurs. Toutefois, afin d'augmenter la confiance au niveau des résultats obtenus, ces derniers devront être répliqués dans une étude présentant un devis expérimental plus robuste, tel qu'un essai randomisé contrôlé. Des évaluations de suivi se tenant sur une plus longue période permettraient également de vérifier la stabilité des résultats dans le temps.

Enfin, Kurz et ses collaborateurs (2012) ont évalué la faisabilité, l'acceptation, l'efficacité et l'utilité d'un programme de réadaptation cognitive à l'aide d'une étude randomisée contrôlée multicentrique comprenant 201 patients atteints de MA en phases légère à modérée (de démence) et leurs proches. L'intervention comptait 12 sessions hebdomadaires, et réunissait des éléments de réadaptation cognitive (utilisation d'aides externes, introduction de routines quotidiennes) et de psychothérapie (structuration de la

journée, réminiscence). Des questionnaires portant sur la réalisation des activités de la vie quotidienne (AVQ), sur la qualité de vie, sur l'humeur et le comportement, ainsi que sur le fardeau de l'aidant ont été administrés en concomitance avec des épreuves neuropsychologiques. Une évaluation de suivi avait lieu 6 mois après la fin de l'intervention. Les résultats obtenus sont excellents en ce qui a trait à la faisabilité, à l'adhérence au traitement et à l'implication du proche. On notait lors de l'évaluation de suivi des tendances (non-significatives) vers l'amélioration concernant l'auto-évaluation de la qualité de vie et la satisfaction face au traitement chez les patients ayant reçu l'intervention. Une diminution significative des symptômes dépressifs a également été notée chez les participants de sexe féminin ayant reçu l'intervention, et ce immédiatement après l'intervention et au suivi. Les auteurs n'ont toutefois pas pu mettre en lumière de changement au plan du fonctionnement de la vie quotidienne. Selon les auteurs, cette absence d'impact au plan des AVQ pourrait être due à une personnalisation insuffisante de l'intervention, un nombre trop restreint de sessions d'apprentissage, un pauvre transfert des habiletés au quotidien des patients ou à un manque de sensibilité des instruments de mesure utilisés.

En plus de s'appuyer sur les plus récents résultats obtenus dans le domaine, le développement d'une nouvelle intervention devrait invariablement découler de l'étude d'un modèle théorique solide et éprouvé. En identifiant quelles composantes du système ne fonctionnent pas normalement, le chercheur peut se faire une meilleure idée sur les cibles de l'intervention et sur les techniques qui pourraient s'avérer efficaces (Coltheart, Brunson, & Nickels, 2005).

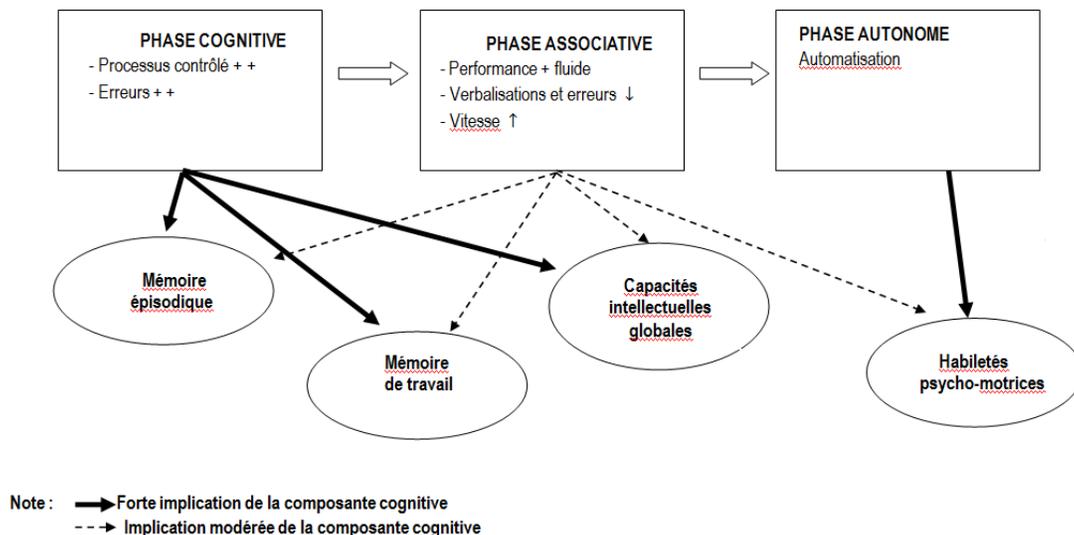
Modèle théorique en lien avec la réadaptation cognitive

L'application des modèles théoriques cognitifs dans le cadre de la neuropsychologie clinique comporte plusieurs avantages. Un modèle nous aide à expliquer, comprendre, et prédire des phénomènes (Wilson, 2002). En ce qui a trait à l'intervention cognitive, les modèles théoriques ont permis de passer d'une démarche où l'on visait principalement à

corriger les symptômes à une démarche plus rationnelle où une meilleure compréhension des déficits permet une réadaptation précise et contrôlée (Eustache & Faure, 2000).

Des travaux menés en réadaptation (Baddeley & Wilson, 1994), en psychologie cognitive (Ackerman, 1988; Anderson, 1987; Beaunieux, Hubert, Desgranges, & Eustache, 2009; Beaunieux et al., 2006) et en neuroimagerie (Hubert et al., 2009; Hubert et al., 2007) suggèrent que l'apprentissage procédural de nature cognitive, (e.g. l'apprentissage d'une procédure de calcul, l'apprentissage de la procédure pour résoudre une tour de Hanoï) ne serait pas sous la gouverne unique de la mémoire procédurale. La contribution des fonctions cognitives dans les performances reliées à l'apprentissage procédural a été modélisée dans le modèle Adaptive Control of Thoughts (ACT) de Anderson (1987) (voir la figure 1 ci-bas pour une illustration de ce modèle). Ce modèle stipule que l'apprentissage procédural de nature cognitive nécessiterait un cheminement à travers trois différentes phases : la phase cognitive, la phase associative et la phase autonome.

Figure 1. Apprentissage Procédural de Nature Cognitive Selon le Modèle Adaptive Control of Thoughts



La phase cognitive implique un processus hautement contrôlé qui comprend la récupération et le traitement d'informations déclaratives ou épisodiques (consignes, expériences antérieures, etc.). La mémoire épisodique, la mémoire de travail, ainsi que les capacités intellectuelles globales seraient impliquées dans cette phase, à travers laquelle plusieurs erreurs pourraient être commises et des variations de performance pourraient être retrouvées. Avec la pratique, la personne mettrait toutefois en place des actions de plus en plus efficaces et constituerait une procédure optimale au plan du traitement cognitif. Au cours de la phase associative, l'habileté passerait d'une utilisation lente et délibérée des différentes informations déclaratives à une macro-production plus fluide. Les systèmes de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail seraient toujours sollicités, mais de façon moins importante. Les verbalisations et les erreurs diminueraient, et la vitesse d'exécution augmenterait. Enfin, l'habileté s'automatiserait dans la dernière phase, la tâche serait réalisée de plus en plus rapidement, et l'implication de la composante cognitive disparaîtrait graduellement.

Dans leur plus récent article sur le sujet, Beaunieux et ses collaborateurs (2012) ont démontré que l'apprentissage procédural de nature cognitive était relativement bien préservé chez des patients atteints de MA. En effet, malgré des temps plus longs et davantage d'essais nécessaires que les contrôles pour résoudre les problèmes de la tour de Hanoï, les patients avec MA ont appris la procédure sensiblement de la même façon que les contrôles. Ceci a été démontré par une absence d'interaction significative entre les groupes et les sessions pour le temps et le nombre d'essais requis. Des analyses corrélationnelles ont toutefois démontré une différence entre les patients et les contrôles au plan de la dynamique de l'apprentissage procédural. En effet, chez les contrôles, les corrélations positives entre les niveaux d'apprentissage procédural et les scores reliés à l'intelligence verbale et la mémoire déclarative de la première session suggèrent qu'ils se trouvaient dans la phase cognitive de l'apprentissage procédural à ce moment. L'absence de corrélation dans la troisième session suggérait quant à elle que l'apprentissage avait migré dans la phase associative, cette dernière ne requérant plus l'implication massive des fonctions cognitives non-procédurales (Beaunieux et al., 2009; Beaunieux et al., 2006). Les résultats obtenus

chez les patients avec MA étaient toutefois radicalement différents. En effet, contrairement aux contrôles, les patients avec MA n'ont pas utilisé leur mémoire déclarative au cours de la première phase d'apprentissage. La mémoire de travail et l'intelligence verbale ont à elles seules contribué aux niveaux de performance de l'apprentissage procédural, et ce tout au long du processus d'apprentissage. Ainsi, en l'absence de différences majeures au plan des performances, ces données indiquent une différence claire au plan du type de traitement appliqué par chacun des groupes pour réaliser la tâche procédurale. Les auteurs expliquent cette différence par la défaillance massive de la mémoire déclarative (épisodique) chez les patients avec MA, qui entraverait le processus d'apprentissage procédural en ne permettant pas une correction efficace des erreurs. Parce qu'ils étaient incapables d'utiliser leur mémoire déclarative (épisodique) pour cheminer à travers les phases de l'apprentissage, les patients avec MA ont éprouvé de plus grandes difficultés à générer la procédure cognitive devant être automatisée.

Beaunieux et ses collaborateurs (2012) terminent leur article en soulignant que leurs résultats illustrent la pertinence de l'utilisation de l'ASE pour promouvoir l'apprentissage procédural de nature cognitive dans la MA. En effet, puisque cette technique se veut, selon les auteurs, un moyen de « compenser » pour les déficits en mémoire épisodique, l'utilisation de l'ASE pourrait permettre aux patients avec MA d'atteindre plus rapidement la phase autonome de l'apprentissage procédural.

Le modèle ACT d'Anderson (1987) n'est pas le seul disponible pour tenter de comprendre le fonctionnement de la mémoire procédurale. Ainsi, le modèle *Sérial Parallèle Indépendant* (SPI) de Tulving (1995) est un modèle comprenant cinq systèmes de mémoire (mémoire épisodique, mémoire de travail, mémoire sémantique, système de représentation perceptive et mémoire procédurale) qui précise l'organisation et les relations entre les différents systèmes mnésiques. Cependant, les relations entre la mémoire procédurale et les autres systèmes de mémoire ne sont pas précisées, ce qui constitue une limite importante du modèle (Eustache & Desgranges, 2003). L'application de ce modèle

s'avère donc difficile pour la compréhension du rôle de la mémoire procédurale dans la réadaptation cognitive.

Eustache et Desgranges (2008) proposent pour leur part une synthèse des orientations théoriques qui paraissent actuellement les plus pertinentes en neuropsychologie de la mémoire : le Modèle néo-structural inter-systémique de la mémoire humaine (MNESIS). Ce modèle comprend cinq systèmes de mémoire, tout comme le modèle SPI de Tulving (1995) dont il est dérivé. Il retient l'organisation originale des systèmes de représentation à long terme (les mémoires perceptives, sémantiques et épisodiques), en ajoutant toutefois de la rétroaction entre elles (sémantisation, consolidation), et ce afin de rendre compte de la nature dynamique et reconstructive de la mémoire humaine. Le modèle intègre également le concept de la mémoire de travail de Baddeley (2003), cette dernière se retrouvant au centre du modèle avec des interactions à la fois entre les systèmes de représentation à long terme et la mémoire procédurale.

Les liens entre la mémoire procédurale et les autres systèmes mnésiques vont dans le même sens que ceux présentés dans le modèle ACT (Anderson, 1987, 2000), c'est-à-dire que des interactions sont retrouvées entre la mémoire procédurale et les quatre autres types de mémoire (mémoires perceptives, sémantiques, épisodiques et de travail), et ce particulièrement au cours de la phase d'apprentissage. Ces liens se relâcheraient ensuite progressivement au cours du processus d'automatisation. Ce modèle permet donc de voir le modèle d'Anderson dans une perspective plus large. Cependant, cette intégration entraîne une perte de la spécificité des processus explicitement liés à l'apprentissage procédural, c'est-à-dire la distinction entre les trois différentes phases de l'apprentissage procédural de nature cognitive (phases cognitive, associative et autonome). Le modèle plus spécifique d'Anderson sera donc le modèle explicatif qui sera utilisé dans la présente étude.

Nous avons ainsi exposé, dans le cadre de cette introduction générale, les concepts de MA et de qualité de vie dans la démence, afin de bien situer la population à l'étude ainsi que notre désir de garder le patient au centre de nos préoccupations lors du développement et de l'évaluation de l'intervention. Nous avons ensuite présenté les plus récents résultats dans le domaine de la réadaptation cognitive. Enfin, nous avons discuté de l'importance d'asseoir le développement d'une nouvelle intervention sur un modèle théorique, et avons mis de l'avant un modèle solide et éprouvé qui permettra de bien définir la cible de l'intervention et assistera le choix des techniques d'apprentissage qui formeront l'intervention.

Objectifs de la thèse

Dans cette optique, l'objectif général de la présente thèse est de développer et d'évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation cognitive basé sur le modèle cognitif ACT d'Anderson (1987, 2000). Trois objectifs spécifiques sont poursuivis : 1) vérifier l'état de la littérature sur l'entraînement de la mémoire dans la MA, afin d'asseoir le projet de recherche sur des prémisses théoriques solides et d'identifier les techniques d'entraînement possédant le plus grand potentiel d'efficacité, et ce, tout en accroissant la compréhension du fonctionnement de ces techniques; 2) mettre au point et appliquer une intervention afin d'en évaluer la faisabilité, la tolérabilité et l'efficacité préliminaire par le biais d'une étude pilote avec un devis d'étude de cas à niveaux de base multiples; et 3) évaluer l'efficacité de l'intervention par le biais d'un protocole randomisé contrôlé en chassé-croisé réalisé en simple aveugle.

Trois articles, chacun répondant à l'un des objectifs spécifiques énoncés ci-dessus, sont inclus dans la présente thèse. Le chapitre II consiste tout d'abord en une synthèse critique de la littérature portant sur l'efficacité générale de l'entraînement de la mémoire, l'efficacité plus spécifique de l'ASE et du rappel espacé (RE), l'application de ces deux techniques au sein de la réadaptation cognitive et du modèle théorique ACT, et enfin sur les hypothèses actuelles concernant les mécanismes sous-tendant le succès de ces deux

techniques. Le chapitre III constitue une étude préliminaire prenant la forme d'une étude de cas à niveaux de base multiples dans laquelle deux participants atteints de la MA ont été soumis à une intervention personnalisée visant le réapprentissage d'AIVQ. Le chapitre IV présente quant à lui un article regroupant les résultats d'une étude randomisée contrôle en chassé-croisé réalisée en simple aveugle portant sur l'efficacité de l'intervention présentée dans le chapitre précédant. Enfin, le chapitre V prend la forme d'une discussion générale et se veut une plate-forme dans laquelle des éléments centraux au domaine de l'entraînement cognitif sont présentés et approfondis.

Références

- Ackerman, P. L. (1988). Determinants of individual differences during skill acquisition: Cognitive abilities and information processing. *Journal of Experimental Psychology*, *117*, 288-318.
- Alzheimer's Association. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(2), 208-245.
- American Psychiatric Association (Ed.). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (APA ed.). Washington, DC.
- Anderson, J. R. (1987). Skill acquisition: Compilation of weak-method problem solutions. *Psychological Review*, *94*, 192-210.
- Anderson, J. R. (2000). *Learning and memory: An integrated approach* (2nd ed.). New York: John Wiley & sons, Inc.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *4*, 829-839.
- Baddeley, A., & Wilson, B. A. (1994). When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, *32*(1), 53-68.
- Ballard, C., Khan, Z., Clack, H., & Corbett, A. (2011). Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *56*(10), 589-595.
- Beaunieux, H., Eustache, F., Busson, P., de la Sayette, V., Viader, F., & Desgranges, B. (2012). Cognitive procedural learning in early Alzheimer's disease: Impaired processes and compensatory mechanisms. *Journal of Neuropsychology*, *6*, 31-42.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic memory deficits slow down the dynamics of cognitive procedural learning in normal aging. *Memory*, *17*, 197-207.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A. L., Rossi, S., Danion, J. M., et al. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, *14*(5), 521-539.
- Bloom, D. E., Canning, D., & Fink, G. (2010). Implications of population ageing for economic growth. *Oxford Reviews of Economic Policy*, *26*(4), 583-612.
- Bosboom, P. R., Alfonso, H., Eaton, J., & Almeida, O. P. (2012). Quality of life in Alzheimer's disease: different factors associated with complementary ratings by patients and family carers. *International Psychogeriatrics*, *24*(5), 708-721.
- Buschert, V., Bokde, A. L., & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, *6*(9), 509-517.
- Clare, L., Linden, D. E. J., Woods, R. T., Whitaker, R., Evans, S. J., Parkinson, C. H., et al. (2010). Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: A single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*, *18*(10), 928-939.
- Coltheart, M., Brunson, R., & Nickels, L. (2005). Cognitive rehabilitation and its relationship to cognitive-neuropsychological rehabilitation. In P. W. H. D. T. Wade (Ed.), *The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits* (pp. 11-20): Oxford University Press.
- Dechamps, A., Fasotti, L., Jungheim, J., Leone, E., Dood, E., Allieux, A., et al. (2011). Effects of different learning methods for instrumental activities of daily living in patients with Alzheimer's dementia: A pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, *26*(4), 273-281.

- Eustache, F., & Desgranges, B. (2003). Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire: entre théorie et pratique clinique. In Solal (Ed.), *Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques* (pp. 13-49). Marseille.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, *18*, 53-69.
- Eustache, F., & Faure, S. (2000). *Manuel de neuropsychologie* (2e ed.). Paris: Dunod.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., & Fanjiang, G. (2001). *Mini-Mental State Examination, User's Guide*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Grootendorst, P. V., Feenu, D. H., & Furlong, W. (1997). Does it matter whom and how you ask? Inter and intra-rater agreement in the Ontario Health Survey. *Journal of Clinical Epidemiology*, *50*, 127-135.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, [In press].
- Hopper, T., Bourgeois, M., Pimentel, J., Dean Qualls, C., Hickey, E., Frymark, T., et al. (2013). An evidence-based systematic review on cognitive interventions for individuals with dementia. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *22*, 126-145.
- Hubert, V., Beaunieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., et al. (2009). Age-related changes in the cerebral substrates of cognitive procedural learning. *Humain Brain Mapping*, *30*, 1374-1386.
- Hubert, V., Beaunieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., et al. (2007). The dynamic network subserving the three phases of cognitive procedural learning. *Humain Brain Mapping*, *28*(12), 1415-1429.
- Karlawish, J. H., Zbrozek, A., Kinoshian, B., Gregory, A., Ferguson, A., & Glick, H. A. (2008). Preference-based quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *4*, 193-202.
- Keating, N., & Gaudet, N. (2012). Quality of life of persons with dementia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *16*(5), 454-456.
- Kurz, A. F., Leucht, S., & Lautenschlager, N. T. (2011). The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*, *23*(9), 1364-1375.
- Kurz, A. F., Thöne-Otto, A., Cramer, B., Egert, S., Frölich, L., Gertz, H.-J., et al. (2012). CORDIAL: Cognitive Rehabilitation and Cognitive-behavioral Treatment for Early Dementia in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *26*(3), 246-253.
- Law, M., Baptiste, S., M.A., M., Opzoomer, A., Polatajko, H., & Pollock, N. (1990). The Canadian Occupational Performance Measure: An outcome measure for occupational therapy. *Canadian Journal of Occupational Therapy. Revue Canadienne d'Ergothérapie*, *57*(2), 82-87.
- Lopez, O. L. (2011). The growing burden of Alzheimer's disease. *The American Journal of Managed Care*, *17*(13), S339-S345.
- Mabire, J.-B., & Gay, M.-C. (2013). Qualité de vie au cours des démences: définitions, difficultés et intérêt de son évaluation. *Gériatrie et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, *11*(1).
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B., T., Jack, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging - Alzheimer's Association

- workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.
- Missotten, P., Ylief, M., Di Notte, D., Paquay, L., De Lepleire, J., Buntinx, F., et al. (2007). Quality of life in dementia: A 2-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 1201-1207.
- Morris, J. C. (2005). Dementia Update 2005. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(2), 100-117.
- Novella, J.-L., Dhaussy, G., Wolak, A., Morrone, I., Dramé, M., Blanchard, F., et al. (2012). Qualité de vie et démence: état des connaissances. *Gériatrie et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 10(4), 365-372.
- Qiu, C., Kivipelto, M., & Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111-128.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neuroscience* (pp. 839-847). Cambridge: MIT Press.
- Warren, J. D., Fletcher, P. D., & Golden, H. L. (2012). The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 8, 451-464.
- Wilson, B. (2002). Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(2), 97-110.
- World Health Organization. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*, 41, 1403-1409.
- Zhao, H., Novella, J.-L., Dramé, M., Mahmoudi, R., Barbe, C., di Pollina, L., et al. (2012). Factors associated with caregivers' underestimation of quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33, 11-17.

CHAPITRE II: PREMIER ARTICLE

SYNTHÈSE CRITIQUE SUR L'APPRENTISSAGE SANS ERREUR ET LE RAPPEL ESPACÉ DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

A CRITICAL OVERVIEW OF ERRORLESS LEARNING AND SPACED RETRIEVAL IN ALZHEIMER'S DISEASE

Stéphanie Thivierge¹, Martine Simard¹

¹École de psychologie, Université Laval, Québec, Que, Canada

Article publié dans la Revue québécoise de psychologie, 32(3), 57-78, 2011

Mots clés : Alzheimer, entraînement de la mémoire, activités de la vie quotidienne, apprentissage sans erreur, rappel espacé, mémoire procédurale

Résumé

Cette synthèse critique de la littérature portant sur l'entraînement de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer présente plus spécifiquement les techniques de l'apprentissage sans erreur (ASE) et du rappel espacé (RE). Puisque la littérature suggère que les bénéfices obtenus suite à une intervention cognitive se généralisent peu, une attention particulière est apportée aux interventions ciblant la réalisation des activités de la vie quotidienne. Des considérations théoriques portant sur l'implication de la mémoire procédurale dans l'entraînement cognitif, et sur les mécanismes sous-tendant possiblement le succès de l'entraînement de la mémoire par le biais de l'ASE et du RE terminent cette synthèse.

Abstract

This paper is a critical overview of the literature published in the field of memory training for Alzheimer's disease patients, and it presents more specifically the results on the errorless learning (ELL) and spaced retrieval (SR) techniques. Since the literature suggests that the benefits obtained by a cognitive training intervention do not transfer much, a particular attention is paid to the training of daily living activities. Theoretical considerations on the implication of procedural memory in cognitive training and on the cognitive mechanisms underlying the success of memory training using the ELL and SR techniques are finally presented.

Key words: Alzheimer, memory training, activities of daily living, errorless learning, spaced retrieval, procedural memory

Introduction

Les résultats de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada (ÉSVC; voir Tableau 1 pour les différentes abréviations utilisées dans le texte) (1994) démontrent que 5,1% des Canadiens âgés de 65 ans et plus sont atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). L'ÉSVC fournit des données indiquant que l'âge est un facteur de risque important quant au développement de la maladie. Ainsi, 18% des Canadiens atteints de la MA auraient entre 65 et 74 ans, 44% auraient entre 75 et 84 ans et 38% seraient âgés de plus de 85 ans. Étant donné le vieillissement de la population dans les pays industrialisés, la MA devient donc un problème de santé de plus en plus important.

Les déficits de la mémoire épisodique apparaissent très tôt dans l'évolution de la maladie (L. Backman, Small, & Fratiglioni, 2001; Linn et al., 1995). Plusieurs études ont démontré la présence de déficits sévères d'encodage et de rappel dans des situations de rappel libre et indicé, que ce soit dans des tâches portant sur du matériel verbal (Deweert et al., 1994; Granholm & Butters, 1988; Wicklund, Johnson, Rademaker, Weitner, & Weintraub, 2006) et/ou visuospatial (Hodges & Patterson, 1995; Sahakian et al., 1988). En plus des problèmes liés à la mémoire épisodique, on retrouve également dans la MA des difficultés de résolution de problèmes, d'abstraction verbale, d'attention, de langage, de perception visuo-spatiale, de construction ainsi qu'une diminution des capacités d'autocritique (American Psychiatric Association, 1994; G. McKhann et al., 1984).

Ces déficits induisent inévitablement un déclin au niveau de la réalisation de plusieurs activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ). Les AIVQ font ici référence à toutes les activités, autres que celles liées aux soins personnels, que la personne doit mettre en place pour répondre aux contraintes de son environnement, tels que faire les courses, la cuisine, le ménage, le lavage, s'occuper des finances, gérer sa médication, utiliser le téléphone ou un moyen de transport (Fricke & Unsworth, 1998).

Plusieurs études ont porté sur la réalisation des AIVQ chez les personnes avec MA. Une étude de Loewenstein, Duara, Rubert, Arguelles, Lapinski et Eisdorfer (1995) a démontré chez des personnes avec MA une détérioration de l'ordre de 35,4% en ce qui a trait à l'utilisation du téléphone et de 32,7% pour ce qui est de la préparation d'une lettre dans le but de la poster, et ce après un an. Ces capacités étaient mesurées à l'aide de la Direct Assessment of Functional Status Scale (DAFS) (Loewenstein et al., 1989). La DAFS divise chacune des tâches à effectuer (p. ex.: appeler quelqu'un au téléphone) en plusieurs séquences (p. ex.: décrocher le récepteur, composer le numéro à partir de l'annuaire, ou composer le numéro entendu oralement, raccrocher le téléphone, etc.) et attribue un point à chacune des séquences réussies; ce faisant, chacune des tâches peut compter plusieurs points représentant le nombre de séquences réussies. Le nombre de points est ensuite transformé en pourcentage (le nombre de séquences réussies divisé par le nombre de séquences que le patient a tenté d'accomplir). Les résultats de Ala, Berck et Popovich (2005) indiquent que 32% des sujets avec démence légère [habituellement définie par un score égal ou supérieur à 20/30 sur le Mini Mental State Examination (M.F. Folstein, 1997), et la démence modérée par un score égal ou supérieur à 10/30], n'ont pas su utiliser le téléphone pour appeler à l'aide dans le cas d'une urgence si le numéro de téléphone ne leur était pas fourni. Pour ce qui est de la gestion des finances, une étude de Marson et al. (2000) rapporte que la moitié des participants avec MA en phase légère présentait des déficits en ce qui a trait aux activités financières de base (habiletés monétaires de base, connaissance des concepts financiers, transactions monétaires) et 75% présentait des difficultés pour les activités financières plus complexes (gestion du carnet de chèque, gestion du relevé de banque, jugement financier). Des difficultés sont également retrouvées au plan de la gestion de la médication. Dans une étude de Cotrell, Wild et Bader (2006), les participants avec MA qui ne recevaient pas d'aide de leur aidant avaient un taux d'adhérence à leur médication de 67,5%. Enfin, Baum et Edwards (1993) rapportent que des participants avec MA en phase légère ont nécessité des indices verbaux, tandis que ceux avec MA en phase modérée ont eu besoin d'assistance physique pour préparer un pudding.

Plusieurs approches thérapeutiques ont été envisagées dans le cas de cette maladie, notamment le traitement pharmacologique. Bien que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et un antagoniste des récepteurs NMDA aient été approuvés par Santé Canada, l'approche pharmacologique comporte certaines limites. Mentionnons entre autres les possibilités d'interactions avec d'autres médicaments, la présence d'effets secondaires, le fait que certains patients ne répondent pas au traitement, les coûts qui y sont associés et les difficultés quant à savoir quand commencer le traitement pharmacologique, quand l'arrêter et quelle dose administrer (J. G. Evans, Wilcock, & Birks, 2004).

En parallèle avec le développement de la recherche pharmacologique, une série d'études portant sur différents types d'interventions cognitives ont été réalisées au cours des vingt dernières années. Trois approches, qui diffèrent au niveau de la conceptualisation et de l'application, sont actuellement retrouvées dans la littérature : la stimulation cognitive, l'entraînement cognitif et la réadaptation cognitive (voir Clare & Woods, 2004 pour une description approfondie). La stimulation cognitive est une intervention de groupe durant laquelle les participants prennent part à plusieurs activités et discussions destinées à augmenter le fonctionnement cognitif et social (Spector et al., 2003). Étant donné qu'il est difficile de séparer les apports des composantes sociales et cognitives dans les bénéfices obtenus, ce type d'intervention ne sera pas abordé en profondeur dans la présente revue. L'entraînement cognitif est défini comme étant un entraînement qui cible spécifiquement l'amélioration des fonctions cognitives (mémoire, attention, langage, fonctions exécutives, etc.). Il est réalisé par le biais de pratiques guidées et répétées de tâches standardisées reconnues pour solliciter la ou les fonction(s) cognitive(s) faisant l'objet de l'entraînement. Les interventions utilisant des logiciels qui comprennent des séries d'exercices ciblant différents domaines cognitifs sont un exemple de cette approche (voir par exemple Galante, Venturini, & Fiaccadori, 2007). Ce type de logiciel permet notamment d'exercer les capacités mnésiques à l'aide de tâches de reconnaissance de mots, d'images et de séquences d'éléments préalablement appris. Quant à la réadaptation cognitive, elle nécessite l'élaboration d'un programme individualisé et adapté aux besoins de la personne. Le programme est destiné à maintenir ou améliorer le fonctionnement dans la vie de tous les

jours en utilisant les aspects préservés du fonctionnement cognitif et en tentant de développer des moyens de compenser pour les déficits. On pourra ainsi tenter d'aider une personne atteinte de la MA à utiliser une boîte vocale (besoin exprimé par la personne et son proche) par le biais d'une intervention s'appuyant sur la mémoire procédurale, cette dernière étant relativement bien préservée en début de maladie (voir par exemple Thivierge, Simard, Jean, & Grandmaison, 2008). Compte tenu de son caractère individualisé, peu d'études ont jusqu'à présent porté sur la réadaptation cognitive.

En général, dans la MA, l'entraînement cognitif et la réadaptation cognitive visent principalement à pallier les déficits en mémoire épisodique. Certains chercheurs ont tenté d'adapter des techniques visant à améliorer l'encodage et le rappel de l'information en mémoire aux particularités des patients atteints de la MA (Camp & Stevens, 1990; Clare et al., 2000; Quayhagen & Quayhagen, 1989). Par exemple, l'apprentissage sans erreur (ASE) et le rappel espacé (RE) sont deux techniques particulièrement reconnues dans la littérature et qui visent à restaurer respectivement l'encodage en mémoire et la récupération de l'information apprise (Buschert, Bokde, & Hampel, 2010b). Le but de l'ASE est de diminuer, voire éliminer complètement les erreurs commises lors de l'apprentissage. La technique du RE consiste à faire rappeler à la personne l'information nouvellement apprise à des intervalles de temps qui augmentent de façon graduelle.

Objectifs de la revue synthèse

L'objectif de cet article est de faire une synthèse critique des écrits scientifiques portant sur l'entraînement cognitif et de la réadaptation cognitive, et ce afin de vérifier quelles sont les interventions non pharmacologiques qui ont démontré jusqu'à présent des résultats prometteurs dans l'amélioration ou le maintien des capacités cognitives et fonctionnelles des personnes atteintes de MA. Une meilleure connaissance à ce sujet permettra de mettre en place des interventions adaptées qui pourront, de concert avec la médication, contribuer à maintenir l'autonomie des personnes atteintes de MA, améliorer leur qualité de vie, ainsi que celle de leurs proches. Les études recensées dans cette

synthèse couvrent la période de 1982 à 2010. Pour la période antérieure à 2000, les résultats seront surtout rapportés par l'intermédiaire de revues systématiques et de méta-analyses déjà publiées. Dans les prochaines sections, le thème de l'efficacité générale de l'entraînement de la mémoire dans la MA sera tout d'abord abordé. De façon plus spécifique, les résultats obtenus suite à l'utilisation de l'ASE et du RE seront ensuite présentés. Puisque la documentation suggère que les bénéfices obtenus à l'aide de la réadaptation cognitive se généralisent peu, une attention particulière sera posée sur les interventions cognitives touchant spécifiquement aux AIVQ. La fin de l'article sera marquée par des considérations théoriques portant sur l'implication de la mémoire procédurale dans l'intervention cognitive, et sur les mécanismes cognitifs sous-tendant possiblement le succès de l'entraînement par le biais de l'ASE et du RE.

Résultats de la revue des écrits

Efficacité de l'entraînement de la mémoire dans la MA

Dans une revue systématique et qualitative des écrits portant sur le sujet, Grandmaison et Simard (2003) rapportent que 16 des 18 études répertoriées ont obtenu certaines améliorations suite à une intervention cognitive ciblant la mémoire dans la MA, et ce en dépit du caractère neurodégénératif de la maladie. Ces résultats sont cependant limités par plusieurs faiblesses méthodologiques inhérentes aux études, entre autres par le fait que sept études sur 18 étaient des études de cas, par la taille réduite des groupes étudiés ($n/\text{groupe} < 35$) et par le manque d'information au niveau de la performance des sujets sur les mesures cognitives à la fin des interventions ainsi que lors des suivis post-entraînement. De plus, les auteurs déplorent le fait que dans plusieurs études, l'apprentissage effectué ne contribuait pas à améliorer le fonctionnement au quotidien des participants.

Clare, Woods, Moniz Cook, Orrell et Spector (2003) ont réalisé une méta-analyse Cochrane des études randomisées et contrôlées portant sur l'entraînement cognitif et la réadaptation cognitive chez des personnes atteintes de la MA ou d'une démence vasculaire

en phases légère ou modérée (MMSE > 12 ou Clinical Dementia Rating ≤ 2 (Hugues, Berg, Danziger, Cobin, & Martin, 1982)). Prises individuellement, les six études répertoriées ne démontrent pas de différence significative sur l'ensemble des mesures utilisées entre l'entraînement cognitif et la condition avec laquelle l'intervention à l'étude a été comparée. Les méthodes, mesures et groupes de comparaison utilisés par les chercheurs différaient d'une étude à l'autre, limitant le regroupement des variables dans les analyses. Toutefois, lorsque c'était possible, les auteurs de la méta-analyse ont regroupé les données de variables retrouvées dans plus d'une étude. Encore une fois, aucune différence significative n'est apparue entre les groupes recevant l'entraînement cognitif et les groupes contrôles sur des mesures globales de sévérité de la démence (trois études), des mesures mnésiques (cinq études) et de fluence verbale (trois études) ainsi que sur des échelles de symptômes dépressifs auto-rapportés (deux études) et d'évaluation du comportement (deux études). Les auteurs avancent toutefois que ces résultats non significatifs doivent être interprétés dans le contexte de nombreuses faiblesses méthodologiques présentes dans les études: faible puissance statistique, absence de mesures qui ciblent spécifiquement les composantes entraînées, effets de pratique, possibilité que la fréquence, l'intensité et la durée des interventions aient été insuffisantes, etc. Enfin, pour ce qui est de la réadaptation cognitive, aucune étude randomisée et contrôlée n'est répertoriée dans la méta-analyse, quoique les auteurs soulignent que les études existantes donnent des résultats prometteurs.

Sitzer, Twamley et Jeste (2006) ont également réalisé une méta-analyse sur le sujet. Pour ces auteurs, l'expression « entraînement cognitif » regroupe toute intervention non-pharmacologique destinée à améliorer le fonctionnement cognitif. Ils différencient toutefois deux types de stratégie : les stratégies compensatoires et les stratégies de restauration. Les stratégies compensatoires visent à enseigner de nouvelles façons de réaliser les tâches cognitives, et ce, dans le but de contourner les déficits. Les stratégies de restauration, quant à elles, visent l'amélioration des habiletés dans un domaine spécifique avec comme but ultime le retour au fonctionnement pré-morbide ou à tout le moins le maintien dans le temps des capacités existantes dans un contexte neurodégénératif. Les auteurs donnent comme exemple une personne atteinte de MA ayant des difficultés à se rappeler qui la

visitera dans la journée. Une approche compensatoire pourrait consister à faire écrire le nom du visiteur sur un calendrier, alors qu'une approche de restauration pourrait impliquer l'application de l'ASE et du RE afin d'aider la personne à encoder et à récupérer l'information. Des critères d'inclusion moins stricts que ceux utilisés dans la méta-analyse Cochrane ont permis d'inclure 19 études dans cette méta-analyse. Les résultats suggèrent que l'entraînement cognitif peut améliorer les habiletés cognitives et fonctionnelles chez des personnes atteintes de la MA. La taille d'effet observée dans les 19 études contrôlées est de .47, ce qui en fait une taille d'effet moyenne selon l'interprétation de Cohen (1992). Les interventions basées sur des stratégies de restauration obtiennent une taille d'effet plus grande (.54) que celles basées sur des stratégies de compensation (.36), quoique cette différence soit non significative. Les auteurs ont également calculé les tailles d'effets selon les domaines ciblés par l'entraînement. Le domaine qui obtient la plus grande taille d'effet est celui des AVQ (taille d'effet de .69) lorsqu'elles sont évaluées par le biais d'instruments basés sur la performance, c'est-à-dire par un instrument de mesure évaluant directement la capacité d'une personne à réaliser une activité dans un contexte encadré et dans des conditions optimales (voir Moore, Palmer, Patterson et Jeste (2007) pour une revue des instruments de mesure basés sur la performance). Les auteurs déplorent d'ailleurs que peu d'études utilisent ce type d'instrument. Les études plus rigoureuses comprenant un groupe de contrôle de type attention-placebo (contrôlant les facteurs thérapeutiques non spécifiques à l'intervention, comme l'activation cognitive, le contact avec le thérapeute et la familiarité avec les tests lors des évaluations) ont obtenu une taille d'effet plus petite (.36) que celles ayant comparé l'intervention à un groupe contrôle de type liste d'attente (.53). Bien que cette différence de tailles d'effet soit ici aussi non significative, ceci pourrait suggérer que les bénéfices obtenus suite à un entraînement cognitif ne découlent pas que des techniques cognitives utilisées par les chercheurs, mais pourraient également provenir, en partie du moins, du fait que les patients reçoivent de l'attention et profitent d'interactions sociales régulières.

D'autres études sur le sujet seront nécessaires pour établir avec certitude le niveau d'efficacité des interventions cognitives dans la MA. Les chercheurs de ce domaine devront

être en mesure de produire des études avec une puissance statistique suffisante pour détecter la présence des effets recherchés. Les interventions devraient idéalement utiliser des stratégies de restauration, telles que définies par Sitzer et ses collaborateurs (2006), et cibler l'amélioration du fonctionnement de la vie de tous les jours des patients. De plus, les effets de l'entraînement devraient, entre autres, être examinés par des instruments évaluant spécifiquement les composantes entraînées, notamment ceux basés sur la performance. Jusqu'à présent, les études se sont centrées majoritairement sur l'entraînement de la mémoire. Or, les personnes avec MA présentent des déficits dans de nombreux autres domaines cognitifs qui peuvent interférer avec ces programmes d'entraînement mnésique. Les chercheurs et les cliniciens auraient donc avantage à mettre au point des interventions qui tiennent compte des autres difficultés cognitives des patients avec MA. Enfin, plusieurs études de cas rigoureuses portant sur la réadaptation cognitive ont été menées dans les dernières années et les résultats obtenus sont très intéressants. Certaines de ces études seront abordées plus en détail dans les prochaines sections. L'application de techniques d'entraînement déjà bien reconnues dans la littérature à des programmes de réadaptation cognitive individualisés est sans aucun doute une avenue de recherche prometteuse qui méritera une attention particulière dans les années à venir.

Efficacité des techniques de l'ASE et du RE dans l'entraînement de la mémoire

Parmi les 18 études répertoriées par Grandmaison et Simard (2003), les cinq études proposant un programme d'entraînement de la mémoire utilisant l'ASE et le RE en combinaison ont obtenu les meilleurs résultats. Une recension des écrits de Bier, Desrosiers et Gagnon (2006) identifie également les techniques de l'ASE et du RE comme étant deux des trois techniques à privilégier pour les interventions chez les patients MA, la troisième étant l'estompage des indices.

L'ASE est un principe visant à guider l'intervention et il est possible d'obtenir cette forme d'apprentissage de différentes façons. On peut ainsi diviser la tâche ciblée en plusieurs étapes, fournir un modelage suffisant avant de demander au patient de réaliser la

tâche, encourager le patient à ne pas deviner s'il ne sait pas la réponse, corriger immédiatement les erreurs et/ou diminuer graduellement l'aide apportée (Sohlberg, Ehlhardt, & Kennedy, 2005). Par exemple, Metzler-Baddeley et Snowden (2005) ont démontré l'efficacité de ce procédé chez quatre patients souffrant de MA dans une étude comparant l'ASE à l'apprentissage avec erreurs (AAE) sur des tâches portant sur le réapprentissage de matériel familier (noms d'objets ou de personnes célèbres) et sur l'apprentissage de nouveau matériel (nouvelles associations nom-visage). Dans la condition ASE, des images ou photographies étaient présentées aux patients, et ceux-ci étaient ensuite invités à prendre connaissance du nom de l'objet ou de la personne. Les expérimentateurs demandaient alors aux patients d'écrire le nom de l'objet ou de la personne, et les encourageaient par la suite à utiliser des aides mnémotechniques pour favoriser le rappel de l'item. Les patients étaient explicitement encouragés à ne pas tenter de deviner les noms pendant la phase d'apprentissage (contrairement à la condition AAE), et à plutôt regarder quel était le nom associé avec chaque image ou photographie.

Dans une revue critique de la littérature sur le sujet, Clare et Jones (2008) identifient des caractéristiques favorisant ce type d'apprentissage : la tâche devrait idéalement n'impliquer qu'un seul domaine cognitif et qu'une seule composante comportementale ou devrait pouvoir être divisée en plusieurs unités d'apprentissage; la tâche ne devrait pas demander une flexibilité dans la réponse demandée; la complétion de la tâche devrait exiger de porter attention uniquement à la bonne réponse; et le comportement ou la réponse demandés devraient déjà exister dans le répertoire comportemental de la personne. Ces auteurs soulignent toutefois que plusieurs questions concernant l'ASE demeurent sans réponse. Ils font entre autres ressortir qu'il est pratiquement impossible d'arriver à un apprentissage qui ne comporte réellement pas d'erreurs, et que le manque de flexibilité de l'ASE pourrait ne pas convenir à des apprentissages plus complexes tels que ceux reliés aux AVQ (par ex. faire la cuisine, trouver son chemin, s'habiller). Ils notent également que certains résultats restent ambigus, notamment la supériorité de l'ASE sur l'AAE. À ce sujet, Bier, Van der Linden et al. (2008) ont comparé l'ASE, le RE, et la méthode d'estompage des indices, à deux conditions d'AAE (implicite et explicite) dans l'apprentissage

d'associations nom-visage chez des participants MA et contrôles. Les cinq techniques se sont avérées efficaces et ce sans qu'il n'y ait de différences significatives entre elles. Compte tenu de l'absence de consensus actuel sur la supériorité de l'ASE sur l'AAE, il pourrait être intéressant que les études futures se penchent davantage sur les conditions d'apprentissage et les caractéristiques des participants qui bénéficient mieux de l'une ou l'autre technique, et ce afin d'orienter les cliniciens dans le choix d'une technique d'intervention cognitive appropriée pour leurs patients.

En ce qui a trait à la technique du RE, elle vise à faire rappeler l'information nouvellement apprise à des intervalles de temps qui augmentent de façon graduelle (Camp, Foss, O'Hanlon, & Stevens, 1996; Schacter, Rich, & Stamp, 1985). Par exemple, suite à la présentation d'une information, le sujet doit tenter de la rappeler correctement après un délai de 30 secondes. Les délais seront ensuite ajustés selon les réussites et les échecs des rappels de l'information : un rappel réussi entraîne une augmentation du temps qui s'écoulera jusqu'au prochain essai (1 minute, 2 minutes, 4 minutes, 8 minutes, etc.), tandis qu'un rappel échoué amène un retour au dernier délai réussi. Cette technique se base sur l'idée que plus la distraction est longue entre la première et la deuxième tentative de rappel effectué avec succès, plus grandes seront les chances d'exactitude à une troisième tentative de rappel (Bjork, 1988).

Loewenstein, Acevedo, Czaja et Duara. (2004) ont démontré la présence d'une amélioration de la performance sur des tâches cognitives et fonctionnelles spécifiquement entraînées chez 25 sujets atteints de la MA, comparé à 19 sujets contrôles également atteints de MA, à la suite d'un entraînement cognitif utilisant le RE. Hawley et Cherry (2004) ont également illustré l'efficacité de cette technique en obtenant une amélioration significative sur une tâche portant sur le rappel d'associations nom-visage. Cette étude ne comportait cependant que six participants et aucun groupe de contrôle, ce qui limite les conclusions et la généralisation des résultats à une plus grande population de patients. Ce même groupe de chercheurs a également démontré la supériorité du RE sur une technique

dans laquelle les rappels étaient faits à des intervalles de temps égaux, soulignant ainsi l'importance de la gradation des délais (Hawley, Cherry, Boudreaux, & Jackson, 2008). Enfin, dans une étude de Hopper, Drefs, Bayles, Tomoeda et Dinu (2010), 32 participants avec une démence légère à modérée (MA ou démence vasculaire) ont appris ou réappris des associations nom-visage à l'aide de la technique du RE.

En 2005, un comité d'experts a effectué une recension des écrits portant sur l'efficacité du RE chez une population atteinte de démence, et ce dans le but entre autres d'établir des lignes de conduite concernant son utilisation par des orthophonistes (Hopper et al., 2005). Les auteurs ont émis les recommandations suivantes : tenir des sessions d'apprentissage de façon hebdomadaire ou plus fréquemment au besoin; enseigner des réponses verbales et/ou des habiletés qui sont individualisées selon les besoins du client; et fournir de l'entraînement au proche, afin que celui-ci puisse faciliter le transfert et l'application du nouvel apprentissage au quotidien du patient. Toujours selon ces auteurs, on peut s'attendre, suite à l'emploi de cette technique, à une amélioration, une rétention et un transfert de l'apprentissage ou de l'habileté spécifiquement entraînée au quotidien du patient, ainsi qu'à un maintien de l'information sur une période variant d'une journée à plusieurs mois. Ils mentionnent toutefois que l'emploi de cette technique ne rétablit pas le fonctionnement des processus mnésiques ni n'améliore le fonctionnement cognitif global.

L'ASE et le RE ont donc démontré des résultats encourageants pour l'entraînement cognitif de patients atteints de MA. Toutefois, tel que déjà mentionné, les prochaines études devraient se centrer plus spécifiquement sur des entraînements répondant aux besoins des patients, notamment le réapprentissage d'AIVQ.

Interventions cognitives portant sur les AIVQ

Les études portant sur l'efficacité des interventions cognitives utilisant les techniques de l'ASE et du RE qui ont été présentées jusqu'à présent portent en général sur

l'apprentissage ou le réapprentissage de matériel de nature épisodique verbal ou visuel (par ex., liste de mots, associations nom-visage). Or, il est maintenant bien reconnu que les personnes atteintes de la MA présentent des déficits au niveau des AIVQ, et les publications nous suggèrent que l'apprentissage effectué à l'aide d'une intervention cognitive se généralise peu en dehors des tâches spécifiquement entraînées (Acevedo & Loewenstein, 2007; Bier, Provencher et al., 2008; Bier, Van der Linden et al., 2008; Carney et al., 1999; Cicerone et al., 2000; da Silva & Sunderland, 2010; Davis, Massman, & Doody, 2001). Les auteurs qui ont jusqu'à présent mis au point des interventions visant à améliorer la réalisation des AIVQ chez des personnes atteintes de MA se sont majoritairement appuyés sur la relative préservation de la mémoire procédurale (Sabe, Jason, Juejati, Leiguarda, & Starkstein, 1995). Celle-ci est responsable de l'amélioration des performances lors de la pratique répétée d'une tâche dont la réalisation nécessite l'application d'une série d'actions organisée (une procédure). Or, la réalisation de plusieurs AIVQ (par ex., utiliser un téléphone cellulaire, utiliser la cafetière) nécessite l'exécution d'une séquence d'étapes prédéfinies. Un apprentissage procédural pourrait donc redonner à une personne atteinte de MA la capacité d'accomplir certaines AIVQ (Kessels & Olde Hensken, 2009).

Zanetti *et al.* (2001) ont réalisé une étude contrôlée sur l'entraînement procédural de 13 activités de base et instrumentales de la vie quotidienne (par ex., hygiène personnelle, habillement, utilisation du téléphone, lecture, écriture, etc.). L'entraînement consistait à encourager le participant à réaliser la tâche. Des indices, du renforcement, des commandes verbales et non verbales ainsi que du modelage étaient fournis au participant. Une diminution significative du temps requis pour la réalisation des activités a été observée chez les sujets entraînés. Cet entraînement n'était cependant pas conçu spécifiquement en fonction des besoins des participants et n'utilisait pas les techniques de l'ASE et du RE. De plus, les participants savaient comment réaliser les activités avant le début de l'entraînement. L'étude visait à diminuer le temps requis pour réaliser les activités plutôt que de réapprendre aux participants comment accomplir certaines AVQ.

Suite à l'étude de Zanetti, quelques auteurs ont réalisé des études de cas visant à vérifier l'efficacité d'interventions de réadaptation cognitive destinées à réapprendre à des patients atteints de MA l'utilisation d'appareils domestiques ou d'usage courant, et ce en ciblant spécifiquement les besoins des participants. Ainsi, Lekeu, Wojtasik, Van der Linden et Salmon (2002) ont réalisé une étude de cas sur deux patients avec MA. L'intervention visait à leur apprendre, à l'aide des techniques de l'ASE et du RE, à utiliser leur téléphone cellulaire. À la fin de l'entraînement, les deux patients pouvaient utiliser correctement leur téléphone. Dans une étude de cas à niveaux de base multiples, Thivierge *et al.* (2008), utilisant également l'ASE et le RE, ont rapporté que la réalisation d'AIVQ s'était améliorée chez deux participants, passant de 57,3% (niveau de base) à 93,7% (post-traitement) et de 47,9% à 75%. Les activités choisies, respectivement la gestion d'un répondeur et l'utilisation de la boîte vocale, étaient en lien avec les besoins exprimés par les patients et leurs proches. Provencher, Bier, Audet et Gagnon (2008) ont appris à une participante à se rendre à deux endroits significatifs pour elle, et ce à l'aide de l'ASE. Deux autres études de cas réalisées par ces mêmes auteurs illustrent également les possibilités de réapprentissage d'AIVQ dans la MA (Bier, Van der Linden et al., 2008). Dans la première étude de cas, un patient a appris à l'aide de la technique du RE à consulter un calendrier. La deuxième étude combinait des techniques de RE, d'estompage d'indices et d'ASE et visait l'apprentissage de la signification d'une alarme indiquant la tenue d'une activité sociale importante pour la participante (le chapelet) ainsi que l'apprentissage du fonctionnement d'une radio-cassette. La signification de la sonnerie indiquant l'heure du chapelet était toujours connue de la participante neuf mois après l'intervention (Provencher, Bier, Audet, & Gagnon, 2009). Ces différents auteurs formulent l'hypothèse que l'apprentissage de ces habiletés découle d'une mémoire procédurale relativement préservée chez les participants.

Enfin, Kessels et Olde Hensken (2009) ont récemment obtenu des résultats attestant de la supériorité de l'ASE sur l'AAE dans l'apprentissage d'une tâche procédurale où 40 participants atteints de démence légère à sévère et 20 personnes âgées saines devaient résoudre un problème basé sur l'*Action programme test* tiré de la batterie *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans,

1996). Les effets bénéfiques de l'ASE étaient plus grands après un délai (1 à 3 jours) qu'immédiatement après l'apprentissage. De plus, la taille d'effet était plus importante chez les patients atteints de MA dans les phases légère à modérée que chez les patients dans un stade avancé. L'apprentissage effectué ici n'a cependant aucun lien avec les difficultés vécues ou les besoins de la personne, et l'entraînement ne vise pas à améliorer le quotidien de celle-ci. Les auteurs concluent d'ailleurs en soulignant que les prochaines études sur le sujet devraient porter sur l'efficacité de l'ASE au niveau d'une AVQ qui serait en lien avec les besoins de la personne atteinte.

Bien que, pour la plupart des études, le nombre restreint de participants limite les possibilités de généraliser les conclusions obtenues, ces études permettent malgré tout d'entrevoir des possibilités d'apprentissage/réapprentissage au niveau des AIVQ chez des patients atteints de MA et ce, par le biais de la mémoire procédurale et des techniques de l'ASE et du RE. Puisqu'elles touchent directement au fonctionnement quotidien du patient, ces interventions devraient être privilégiées par les cliniciens.

Modèle théorique de la mémoire procédurale en lien avec la réadaptation cognitive

Les travaux conduits en réadaptation (Baddeley & Wilson, 1994) et en psychologie cognitive (Anderson, 1982, 2000) suggèrent que contrairement à la définition initiale de Cohen et Squire (1980), l'apprentissage procédural n'est pas qu'un phénomène implicite sous la seule dépendance de la mémoire procédurale. Cet apprentissage impliquerait plutôt une collaboration entre plusieurs systèmes de mémoire. Ainsi, Wilson, Baddeley et Cockburn (1989) ont tenté d'apprendre à des sujets amnésiques à entrer la date et l'heure dans un aide-mémoire électronique. Cette procédure, qui devait normalement s'appuyer sur des mécanismes procéduraux intacts, a échoué. Les auteurs ont proposé une explication de ce phénomène à l'aide d'une seconde étude où ils ont comparé des groupes de patients amnésiques à des participants sains répartis dans des conditions d'ASE et d'AAE. Les auteurs ont démontré que les déficits de la mémoire épisodique chez les sujets amnésiques empêchaient le rappel des apprentissages précédents. Puisque le patient amnésique ne peut

se rappeler des erreurs commises lors de l'apprentissage procédural proposé, il s'avère impossible pour lui de les éliminer dans les essais subséquents.

Les travaux menés par Anderson depuis 1982 sur des participants sains l'ont mené à diviser la procédure d'apprentissage d'une nouvelle habileté en trois étapes qualitativement différentes : la phase cognitive, la phase associative et la phase autonome. Selon ce modèle (modèle ACT pour *Adaptive Control of Thoughts*), apprendre une nouvelle procédure implique un processus hautement contrôlé dans la phase cognitive qui comprend la récupération et le traitement d'informations déclaratives ou épisodiques (consignes, expériences antérieures, etc.). La mémoire épisodique, la mémoire de travail et les capacités intellectuelles globales sont impliquées dans cette phase. De nombreuses erreurs sont commises par le participant à ce stade et les performances varient. Avec la pratique, le participant met en œuvre des actions de plus en plus efficaces pour réaliser la tâche et les enchaîne pour constituer la procédure optimale de traitement cognitif. Il passe alors à la deuxième phase, dite associative. Au cours de cette phase, l'habileté passe d'une utilisation lente et délibérée des différentes informations déclaratives à une macroproduction plus fluide. La mémoire épisodique et la mémoire de travail sont toujours sollicitées, mais de façon moins importante. Les verbalisations s'estompent, les erreurs diminuent et la vitesse de réalisation augmente. Dans la dernière phase, l'habileté s'automatise, est réalisée de plus en plus rapidement et l'implication de la composante cognitive disparaît graduellement (Anderson, 2000).

Beaunieux et al. (2006) ont démontré empiriquement la validité de ce modèle théorique en analysant les corrélations entre les niveaux de performance sur une tâche procédurale et les scores obtenus à des épreuves mesurant l'intelligence et les fonctions psychomotrices. Les résultats indiquent que le niveau d'intelligence générale joue un rôle important dans la prédiction des différences individuelles retrouvées dans les premiers essais d'un apprentissage procédural cognitif et que les habiletés psychomotrices sont positivement corrélées avec les niveaux de performance retrouvés à la fin du processus

d'apprentissage. Ces auteurs ont également démontré que la mémoire épisodique, la mémoire de travail et les fonctions exécutives sont sollicitées au début de ce processus d'apprentissage. Beaunieux et ses collègues croient que cette implication de la mémoire épisodique s'explique par plusieurs facteurs. Ainsi, il est possible que dans les premiers essais, le participant essaie de se rappeler s'il a déjà rencontré un problème similaire. Ce système de mémoire épisodique peut également rechercher s'il y a eu utilisation de stratégies dans le passé et si des erreurs ont été commises. Cette contribution pourrait également être due au maintien des instructions en mémoire. Plus récemment, Hubert et al. (2007) ont également confirmé l'existence des trois phases distinctes du modèle ACT en démontrant l'implication de régions cérébrales différentes pour chaque phase d'apprentissage.

Le modèle ACT permet donc d'établir un lien entre les altérations sévères de la mémoire épisodique dans la MA et les difficultés pouvant survenir dans l'application d'une intervention cognitive visant à redonner à la personne la capacité de réaliser une AIVQ, et ce par le biais d'un apprentissage procédural. En effet, puisque la mémoire épisodique des personnes atteintes de la MA est touchée rapidement en début de maladie, l'apprentissage procédural peut être plus difficile pour celles-ci. Selon ce rationnel, si l'on applique des techniques de renforcement de la mémoire épisodique telles que l'ASE et le RE, les premières phases de l'apprentissage procédural devraient être facilitées et l'automatisation de la tâche devrait se faire plus aisément. Le modèle ACT d'Anderson n'est pas le seul modèle théorique expliquant le fonctionnement de la mémoire procédurale. Il est toutefois le plus utile pour tenter de comprendre les liens entre ce type de mémoire et la réadaptation cognitive, puisqu'il s'attarde spécifiquement aux processus en œuvre dans l'apprentissage procédural. Les lecteurs intéressés à d'autres modèles peuvent toutefois se référer à Cohen et Squire (1980), Tulving (1995), et Eustache et Desgranges (2003).

Mécanismes cognitifs sous-tendant le succès de l'ASE et du RE

Il n'existe pas de consensus sur les mécanismes sous-tendant le succès de ces deux techniques d'entraînement de la mémoire. En ce qui a trait à l'ASE, trois hypothèses sont présentement débattues. Baddeley et Wilson (1994) soutiennent que la mémoire implicite est responsable de la consolidation de réponses erronées lors d'AAE, processus qui est normalement corrigé par la mémoire épisodique. Les patients MA présentent des déficits sévères en mémoire épisodique, alors que certaines composantes du fonctionnement de la mémoire implicite et du fonctionnement de la mémoire procédurale sont préservées, et ce au moins dans les stades légers à modérés de la maladie (De Vreese, Neri, Fioravanti, Belloi, & Zanetti, 2001; Kuzis et al., 1999; Postle, Corkin, & Growdon, 1996; Verfaellie, Keane, & Johnson, 2000). L'ASE, selon Baddeley et Wilson, permet uniquement la consolidation de bonnes réponses dans la mémoire implicite, améliorant ainsi le rappel de l'information.

D'un autre côté, Hunkin, Squires, Parkin et Tidy (1998) ont suggéré que les effets bénéfiques de l'ASE reposent plutôt sur ce qu'ils appellent la mémoire épisodique résiduelle. Ces auteurs ne définissent toutefois pas clairement ce qu'ils entendent par ce concept, ne décrivant pas les mécanismes par lesquels cette mémoire résiduelle pourrait être évaluée, ni comment elle pourrait faciliter l'ASE.

Quelques études ont tenté d'apporter un éclairage nouveau en opposant l'hypothèse de Baddeley et Wilson (1994) à celle de Hunkin *et al.* (1998). Certains auteurs concluent que les bénéfices de l'ASE dérivent d'une mémoire explicite résiduelle (voir par exemple, Kessels, Boekhorst et Postma ((2005)) alors que d'autres résultats appuient l'hypothèse de l'implication de la mémoire implicite (voir par exemple Anderson et Craig (2006)). Page, Wilson, Shiel, Carter et Norris (2006) ont, quant à eux, vivement critiqué l'étude de Hunkin *et al.* (1998). Au niveau de la méthodologie, ces auteurs soutiennent que les tâches utilisées pour mesurer l'implication de la mémoire implicite n'étaient pas sensibles ou que leur utilisation était inadéquate. Le bien-fondé du raisonnement appliqué pour analyser les

résultats de l'étude de Hunkin *et al.* est également remis en cause. De plus, Page et ses collègues s'expliquent mal le fonctionnement de la mémoire épisodique résiduelle. Ces auteurs ont également opposé les deux hypothèses et concluent que la seule implication de la mémoire implicite est suffisante pour produire les bénéfices de l'ASE.

Une étude réalisée chez une population avec traumatismes crâniens (J. J. Evans et al., 2000) suggère que l'ASE pourrait opérer différemment selon, entre autres, le degré d'atteinte, la nature de la tâche demandée et le temps consacré à l'apprentissage de la tâche. Clare et al. (2000) soulignent également que l'ASE peut être appliquée de différentes façons pour faciliter l'apprentissage, et que le degré avec lequel la technique facilite l'apprentissage implicite et explicite pourrait dépendre de la façon dont la tâche est construite. Finalement, Squires, Hunkin et Parkin (1997) formulent l'hypothèse que l'ASE pourrait faciliter soit l'apprentissage implicite, soit l'apprentissage explicite ou les deux.

Une troisième hypothèse est défendue par Fillingham, Hodgson, Sage, et Ralph (2003) qui, suite à des observations réalisées auprès de personnes apprenant une nouvelle langue et auprès d'une population avec trouble de langage, ont avancé que les avantages retirés de l'ASE seraient plutôt en lien avec les habiletés exécutives. En s'appuyant sur des modèles connexionnistes (modèles d'apprentissage de type Hebbien), Fillingham *et al.* soutiennent qu'un patron d'activité neuronale qui a été activé en présence d'un événement spécifique risque d'être réactivé si ce même événement se reproduit dans le futur. Cet apprentissage est cependant modulé par un processus de rétroaction où les personnes impliquées contrôlent l'exactitude des réponses tentées. Il est suggéré que lorsque ce processus de rétroaction est altéré, absent ou impossible à mettre en place, les méthodes d'ASE vont permettre un apprentissage plus adéquat. Le contrôle des erreurs et l'ajustement du comportement suite à une rétroaction sont des habiletés qui sont traditionnellement associées avec les domaines de l'attention et des fonctions exécutives. Cette hypothèse n'a toutefois pas été testée pour le moment auprès d'une population amnésique et a fait l'objet de peu de publications jusqu'à présent.

Pour ce qui est de la technique du RE, des études de Camp, Foss, Stevens et al. (1993) et Camp, Foss, O'Hanlon et Stevens (1996) auprès de patients atteints de MA suggèrent que les bénéfices obtenus à l'aide de cette technique sont dus à la mémoire implicite, puisque l'application du RE requiert peu d'effort cognitif de la part du participant (Camp & Stevens, 1990) et que l'acquisition d'information semble inconsciente (Camp et al., 1996). Camp et McKittrick (1992) ainsi que Clare *et al.* (2000) suggèrent également que l'efficacité de cette technique pourrait être due au fait qu'elle contribue à réduire les erreurs pendant l'apprentissage.

Hochhalter, Bakke, Holub et Overmier (2004) ont testé cette dernière hypothèse en opposant un entraînement basé sur la technique du RE à du rappel dans lequel les intervalles de temps entre les essais d'apprentissage étaient égaux et très courts (10 secondes). Les résultats indiquent que le RE s'est avéré plus efficace que la deuxième technique, mais a contribué à produire davantage d'erreurs. Les auteurs concluent donc que la réduction des erreurs n'est pas critique à l'obtention des effets bénéfiques du RE. Cette conclusion a également été retrouvée dans une seconde étude (Hochhalter, Overmier, Gasper, Bakke, & Holub, 2005) dans laquelle le RE était comparé à d'autres cédules de pratique. Le pourcentage d'erreurs de la technique du RE s'est avéré plus élevé que pour trois des quatre autres formes de rappel. Bien que ces deux études rejettent l'hypothèse de l'importance cruciale de la mémoire implicite dans les bénéfices retrouvés avec le RE, les auteurs ne présentent pas d'hypothèse alternative.

Conclusion

En résumé, plusieurs études ont démontré des effets positifs suite à une intervention cognitive auprès d'une population avec MA. L'ASE et le RE sont des techniques qui semblent particulièrement efficaces pour l'entraînement de la mémoire. La majorité des études réalisées jusqu'à présent porte sur l'apprentissage ou le réapprentissage de matériel

épisodique verbal et visuel. Or, il est aujourd'hui bien documenté que les patients atteints de la MA ont des déficits au niveau de la réalisation des AIVQ et que l'apprentissage effectué à l'aide d'un entraînement cognitif se généralise peu en dehors des tâches spécifiquement entraînées. Quelques études ont porté sur des interventions de réadaptation cognitive centrées sur la réalisation des AIVQ, et les résultats, bien que préliminaires, sont encourageants. Les cliniciens intéressés à mettre de l'avant une intervention cognitive pour un patient atteint de MA devraient donc choisir une activité dont la réalisation permettrait une plus grande autonomie pour celui-ci dans la vie quotidienne. Cette intervention devrait être basée sur une stratégie de restauration, utiliser des techniques reconnues comme l'ASE et le RE et la tâche entraînée devrait idéalement être assez simple et ne pas demander trop de flexibilité dans la réponse. Les sessions d'apprentissage devraient avoir lieu minimalement à chaque semaine. Il pourrait être intéressant de fournir un enseignement au proche, de façon à faciliter la mise en place du nouvel apprentissage dans le quotidien du patient.

De nombreuses questions demeurent quant à l'efficacité des interventions cognitives dans la MA. Afin d'éviter de donner de faux espoirs aux patients et à leurs proches, de les mobiliser vers des buts inatteignables et ainsi leur faire vivre des échecs, nous devons avoir une meilleure idée des caractéristiques qui contribuent au succès des interventions cognitives. Les études futures devraient donc se pencher sur des questions telles que : quel type de tâche pouvons-nous entraîner? Combien de séances d'entraînement devons-nous réaliser? Quels types de patients répondent le mieux à l'entraînement? De plus, très peu de données existent actuellement sur le coût émotionnel engendré par de telles interventions sur les patients et également sur l'impact qu'elles peuvent avoir sur le fardeau de l'aidant. Enfin, les mécanismes cognitifs sous-tendant le succès de ces interventions restent également à préciser.

Pour en savoir plus...

1) http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=1955

Ce site donne accès gratuitement à l'article suivant: Thivierge S, Simard M, Jean L, Grandmaison E. (2008). Errorless Learning and Spaced-Retrieval Techniques to Re-Learn IADLs in Mild Alzheimer's Disease : A Case Report Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 4(5): 987-999. Cet article rapporte de manière détaillée, outre les résultats (positifs), les méthodes et procédures d'entraînement cognitif utilisées pour l'entraînement cognitif de deux activités instrumentales de la vie quotidiennes chez deux patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans les stades légers de la maladie (une activité/ patient). Cet article illustre bien comment l'apprentissage sans erreur peut être concrètement utilisé pour améliorer le quotidien des patients.

2) http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=979

Ce site donne accès gratuitement à l'article suivant: Jean L, Simard M, van Reekum, R, Bergeron M.-È. (2007) Towards a Cognitive Stimulation Program Using an Errorless Learning Paradigm in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Case Report Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 3(6): 1-11. Cet article rapporte de manière détaillée, outre les résultats (positifs), les méthodes et procédures d'entraînement cognitif utilisées pour l'entraînement de la mémoire (se rappeler des noms) chez deux patients présentant un trouble cognitif de type amnésique. Cet article illustre bien comment l'apprentissage sans erreur peut être concrètement utilisé pour traiter les plaintes mnésiques fréquentes des patients.

3) <http://www.hindawi.com/journals/ijad/2011/378934/>

Ce site donne accès gratuitement à l'article suivant: Tardif S, Simard M. (2011). Cognitive Stimulation Programs in Healthy elderly: A Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Volume 2011, Article ID 378934, 13 pages. doi: 10.4061/2011/378934. Cette revue de la littérature a analysé de manière critique les résultats de 14 études ayant mis au point un programme d'intervention cognitive chez les personnes âgées saines. Les limites et difficultés de ces études sont présentées de même que des recommandations pour améliorer les interventions cognitives chez les personnes âgées saines.

Références

- Acevedo, A., & Loewenstein, D. A. (2007). Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 20, 239-248.
- Ala, T. A., Berck, L. G., & Popovich, A. M. (2005). Using the telephone to call for help and caregiver awareness in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(2), 79-84.
- American Psychiatric Association (Ed.). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (APA ed.). Washington, DC.
- Anderson, J. R. (1982). Acquisition of cognitive skill. *Psychological Review*, 89(4), 369-406.
- Anderson, J. R. (2000). *Learning and memory: An integrated approach* (2nd ed.). New York: John Wiley & sons, Inc.
- Backman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 1), 96-102.
- Baddeley, A., & Wilson, B. A. (1994). When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, 32(1), 53-68.
- Baum, C., & Edwards, D. F. (1993). Cognitive performance in senile dementia of the Alzheimer's type: the Kitchen Task Assessment. *American Journal of Occupational Therapy*, 47(5), 431-436.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A. L., Rossi, S., Danion, J. M., et al. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, 14(5), 521-539.
- Bier, N., Desrosiers, J., & Gagnon, L. (2006). Cognitive training interventions for normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's. *Can J Occup Ther*, 73(1), 26-35.
- Bier, N., Provencher, V., Gagnon, L., Van Der Linden, M., Adam, S., & Desrosiers, J. (2008). New learning in dementia: Transfer and spontaneous use of learning in everyday life functioning. Two cases studies. *Neuropsychol Rehabil*, 18(2), 204-235.
- Bier, N., Van der Linden, M., Gagnon, L., Desrosiers, J., Adam, S., Louveaux, S., et al. (2008). Face-name association learning in early Alzheimer's disease: A comparison of learning methods and their underlying mechanisms. *Neuropsychological Rehabilitation*, 18(3), 343-371.
- Bjork, R. A. (1988). Retrieval practice and the maintenance of knowledge. In M. M. M. Gruneberg, R. (Ed.), *Practical aspects of memory* (Vol. 2, pp. 396-401). London: Academic Press.
- Buschert, V., Bokde, A. L., & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 6(9), 508-517.
- Camp, C. J., Foss, J. W., O'Hanlon, A. M., & Stevens, A. B. (1996). Memory interventions for persons with dementia. *Appl Cogn Psychol*, 10, 193-210.

- Camp, C. J., Foss, J. W., Stevens, A. B., Reichard, C. C., McKittrick, L. A., & O'Hanlon, A. M. (1993). Memory training in normal and demented elderly populations: the E-I-E-I-O model. *Experimental Aging Research, 19*(3), 277-290.
- Camp, C. J., & McKittrick, L. A. (1992). Memory interventions in Alzheimer's-type dementia populations: Methodological and theoretical issues. In Springer-Verlag (Ed.), *Everyday memory and aging: Current research and methodology* (pp. 155-172). New-York.
- Camp, C. J., & Stevens, A. B. (1990). Spaced-retrieval: A memory intervention for dementia of the Alzheimer's type (DAT). *Clinical Gerontologist, 10*, 658-661.
- Carney, N., Chesnut, R. M., Maynard, H., Mann, N. C., Patterson, P., & Helfand, M. (1999). Effect of cognitive rehabilitation on outcomes for persons with traumatic brain injury: A systematic review. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 14*(3), 277-307.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., et al. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil, 81*(12), 1596-1615.
- Clare, L., & Jones, R. S. P. (2008). Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: A critical Review. *Neuropsychology Review, 18*, 1-23.
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Breen, K., Gosses, A., & Hodges, J. R. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22*(1), 132-146.
- Clare, L., Woods, R. T., Moniz Cook, E. D., Orrell, M., & Spector, A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev, 4*.
- Cohen, J. (1992). A power prime. *Psychological Bulletin, 112*(1), 155-159.
- Cohen, J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science, 210*(4466), 207-210.
- Cotrell, V., Wild, K., & Bader, T. (2006). Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *Journal of Gerontological Social Work, 47*(3-4), 31-46.
- da Silva, L., & Sunderland, A. (2010). Effects of immediate feedback and errorless learning on recognition memory processing in young and older adults. *Neuropsychological Rehabilitation, 20*(1), 42-58.
- Davis, R. N., Massman, P. J., & Doody, R. S. (2001). Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 15*(1), 1-9.
- De Vreese, L. P., Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., & Zanetti, O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 16*(8), 794-809.

- Deweer, B., Ergis, A. M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., et al. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex*, 30(1), 113-126.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2003). Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire: entre théorie et pratique clinique. In Solal (Ed.), *Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques* (pp. 13-49). Marseille.
- Evans, J. G., Wilcock, G., & Birks, J. (2004). Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(3), 351-369.
- Evans, J. J., Wilson, B. A., Schuri, U., Andrade, J., Baddeley, A., Bruna, O., et al. (2000). A comparison of errorless and trial-and-error learning methods for teaching individuals with acquired memory deficits. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10(1), 67-101.
- Fillingham, J. K., Hodgson, C., Sage, K., & Ralph, M. A. L. (2003). The application of errorless learning to aphasic disorders: A review of theory and practice. *Neuropsychological Rehabilitation*, 13(3), 337-363.
- Folstein, M. F. (1997). Differential diagnosis of dementia. The clinical process. *Psychiatric Clinics of North America*, 20(1), 45-57.
- Fricke, J., & Unsworth, C. (1998). Occupational Therapists' Conceptions of Instrumental Activities of Daily Living in Relation to Evaluation and Intervention with Older Clients. *Scand J Occup Ther*, 5(4), 180-191.
- Galante, E., Venturini, G., & Fiaccadori, C. (2007). Computer-based cognitive intervention for dementia: preliminary results of a randomized clinical trial. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 29(3), B26-B32.
- Grandmaison, E., & Simard, M. (2003). A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(2), 130-144.
- Granholm, E., & Butters, N. (1988). Associative encoding and retrieval in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 7(3), 335-347.
- Groupe de travail de l'étude canadienne sur la santé et le vieillissement. (1994). Méthodes d'étude et prévalence de la démence. *Journal de l'Association médicale canadienne*, 150(6), 899-913.
- Hawley, K. S., & Cherry, K. E. (2004). Spaced-retrieval effects on name-face recognition in older adults with probable Alzheimer's disease. *Behavior Modification*, 28(2), 276-296.
- Hawley, K. S., Cherry, K. E., Boudreaux, E. O., & Jackson, E. M. (2008). A comparison of adjusted spaced retrieval versus a uniform expanded retrieval schedule for learning a name-face association in older adults with probable Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(6), 639-649.
- Hochhalter, A. K., Bakke, B. L., Holub, R. J., & Overmier, J. B. (2004). Adjusted spaced retrieval training: A demonstration and initial test of why it is effective. *Clinical Gerontologist*, 27, 159-168.

- Hochhalter, A. K., Overmier, J. B., Gasper, S. M., Bakke, B. L., & Holub, R. J. (2005). A comparison of spaced retrieval to other schedules of practice for people with dementia. *Experimental Aging Research, 31*(2), 101-118.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia, 33*(4), 441-459.
- Hopper, T., Drefs, S. J., Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., & Dinu, I. (2010). The effects of modified spaced-retrieval training on learning and retention of face-name associations by individuals with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation, 20*(1), 81-102.
- Hopper, T., Mahendra, N., Kim, E., Azuma, T., Bayles, K., A., Cleary, S., J., et al. (2005). Evidence-based practice recommendations for working with individuals with dementia: Spaced-retrieval training. *Journal of Medical Speech-Language Pathology, 13*(4).
- Hubert, V., Beaunieux, H., Chetelat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., et al. (2007). The dynamic network subserving the three phases of cognitive procedural learning. *Human Brain Mapping, 28*(12), 1415-1429.
- Hugues, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Cobin, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry, 140*, 566-572.
- Hunkin, N. M., Squires, E. J., Parkin, A. J., & Tidy, J. A. (1998). Are the benefits of errorless learning dependent on implicit memory? *Neuropsychologia, 36*(1), 25-36.
- Kessels, R. P., Boekhorst, S. T., & Postma, A. (2005). The contribution of implicit and explicit memory to the effects of errorless learning: a comparison between young and older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*(2), 144-151.
- Kessels, R. P., & Olde Hensken, L. M. G. (2009). Effects of errorless skill learning in people with mild-to-moderate or severe dementia: A randomized controlled pilot study. *NeuroRehabilitation, 25*, 307-312.
- Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Merello, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1999). Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavior Neurology, 12*(4), 265-269.
- Lekeu, F., Wojtasik, V., Van der Linden, M., & Salmon, E. (2002). Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurologica Belgica, 102*(3), 114-121.
- Linn, R. T., Wolf, P. A., Bachman, D. L., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J., et al. (1995). The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology, 52*(5), 485-490.

- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Czaja, S. J., & Duara, R. (2004). Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 12*(4), 395-402.
- Loewenstein, D. A., Amigo, E., Duara, R., Guterman, A., Hurwitz, D., Berkowitz, N., et al. (1989). A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *Journal of Gerontology, 44*(4), 114-121.
- Loewenstein, D. A., Duara, R., Rubert, M. P., Arguelles, T., Lapinski, K. J., & Eisdorfer, C. (1995). Deterioration of functional capacities in Alzheimer's disease after a 1-year period. *International Psychogeriatrics, 7*(4), 495-503.
- Marson, D. C., Sawrie, S. M., Snyder, S., McInturff, B., Stalvey, T., Boothe, A., et al. (2000). Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: A conceptual model and prototype instrument. *Archives of Neurology, 57*(6), 877-884.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology, 34*(7), 939-944.
- Metzler-Baddeley, C., & Snowden, J. S. (2005). Brief report: errorless versus errorful learning as a memory rehabilitation approach in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*(8), 1070-1079.
- Moore, D. J., Palmer, B. W., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2007). A review of performance-based measures of functional living skills. *J Psychiatr Res, 41*(1-2), 97-118.
- Page, M., Wilson, B. A., Shiel, A., Carter, G., & Norris, D. (2006). What is the locus of the errorless-learning advantage? *Neuropsychologia, 44*(1), 90-100.
- Postle, B. R., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1996). Intact implicit memory for novel patterns in Alzheimer's disease. *Learning and Memory, 3*(4), 305-312.
- Provencher, V., Bier, N., Audet, T., & Gagnon, L. (2008). Errorless-based techniques can improve route finding in early Alzheimer's disease: A case study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 23*, 47-56.
- Provencher, V., Bier, N., Audet, T., & Gagnon, L. (2009). Favoriser le maintien des apprentissages et la réalisation à long terme d'activités significatives de loisirs dans le contexte d'une démence de type Alzheimer en début d'évolution: une étude de cas. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 7*(2), 131-140.
- Quayhagen, M. P., & Quayhagen, M. (1989). Differential effects of family-based strategies on Alzheimer's disease. *Gerontologist, 29*(2), 150-155.
- Sabe, L., Jason, L., Juejati, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1995). Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17*, 841-848.
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., et al. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain, 111* (Pt 3), 695-718.

- Schacter, D. L., Rich, S. A., & Stamp, M. S. (1985). Remediation of memory disorders: experimental evaluation of the spaced-retrieval technique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7(1), 79-96.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(2), 75-90.
- Sohlberg, M. M., Ehlhardt, L., & Kennedy, M. (2005). Instructional techniques in cognitive rehabilitation: A preliminary report. *Seminars in Speech Language Pathology*, 26, 268-279.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., et al. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254.
- Squires, E. J., Hunkin, N. M., & Parkin, A. J. (1997). Errorless learning of novel associations in amnesia. *Neuropsychologia*, 35(8), 1103-1111.
- Thivierge, S., Simard, M., Jean, L., & Grandmaison, E. (2008). Errorless learning and spaced retrieval techniques to relearn instrumental activities of daily living in mild Alzheimer's disease: A case report study. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 4(5), 987-999.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neuroscience* (pp. 839-847). Cambridge: MIT Press.
- Verfaellie, M., Keane, M. M., & Johnson, G. (2000). Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(12), 1581-1592.
- Wicklund, A. H., Johnson, N., Rademaker, A., Weitner, B. B., & Weintraub, S. (2006). Word list versus story memory in Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2), 86-92.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*. Bury St. Edmonds, UK.
- Wilson, B., Baddeley, A. D., & Cockburn, J. M. (1989). How do old dogs learn new tricks: teaching a technological skill to brain injured people. *Cortex*, 25(1), 115-119.
- Zanetti, O., Zanieri, G., Di Giovanni, G., Pietre De Vreese, L., Pezzini, A., Metitieri, T., et al. (2001). Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: A controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3), 263-272.

Tableau 1: Abréviations utilisées et leur signification

Abréviations	Significations
ESVC	Groupe de travail de l'étude canadienne sur la santé et le vieillissement
MA	Maladie d'Alzheimer
ASE	Apprentissage sans erreur
AAE	Apprentissage avec erreurs
RE	Rappel espacé
AVQ	Activité de la vie quotidienne
AIVQ	Activité instrumentale de la vie quotidienne
ACT	<i>Adaptive control of thoughts</i>

CHAPITRE III: DEUXIÈME ARTICLE

Errorless Learning and Spaced Retrieval Techniques to Re-learn Instrumental Activities of Daily Living in Mild Alzheimer's Disease: A Case Report Study

Stéphanie Thivierge^{1,2}, Martine Simard^{1,2}, Léonie Jean^{1,2}, Éric Grandmaison³

¹School of Psychology, Laval Université, Québec city, Québec, Canada

² Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec city, Québec, Canada

³ Neurosciences and Rehabilitation Units, Moncton Hospital, Moncton, NB, Canada

Publié dans *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, (4)5, 987-999, 2008

Running title: Cognitive training of IADL in mild AD

Key words: Alzheimer's Disease; Errorless Learning; Spaced Retrieval; Memory; IADLs

Acknowledgements:

This study was supported by a doctoral research grant awarded to Stéphanie Thivierge by *Programme-réseau de Formation interdisciplinaire en recherche Santé et Vieillessement (FORMSAV)*. Dr Martine Simard is supported by a 2005 NARSAD Young Investigator Award and is involved in research funded by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), Institute of Aging.

Résumé

Plusieurs études récentes portant sur l'entraînement cognitif dans la maladie d'Alzheimer (MA) visaient principalement à favoriser l'apprentissage d'items non reliés au fonctionnement de la vie de tous les jours des patients. Toutefois, les personnes atteintes de MA éprouvent également des difficultés au plan de la réalisation des activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ). Le but de la présente étude de cas à niveaux de base multiples était d'évaluer l'efficacité préliminaire et la tolérabilité d'un programme de réadaptation cognitive individualisé visant à réapprendre une AIVQ à des patients atteints de MA. L'intervention mise au point mettait en oeuvre les paradigmes d'apprentissage sans erreur (ASE) et de rappel espacé (RE). Les deux participants de l'étude ont pris part à deux sessions d'entraînement par semaine pendant quatre semaines. Le Participant A a été entraîné au plan de l'utilisation de sa boîte vocale, alors que l'entraînement du Participant B portait sur la gestion des messages sur son répondeur. Les résultats ont démontré que le programme était bien toléré et contribuait à améliorer la performance sur les tâches entraînées. Ces améliorations ont été maintenues sur une période de cinq semaines. L'intervention n'a toutefois pas eu d'impact sur le fonctionnement cognitif général. Cette étude de cas démontre l'efficacité préliminaire d'un nouveau programme de réadaptation cognitive centré sur les besoins des patients atteints de MA. Ces résultats sont importants puisque la perte de ces capacités diminue l'autonomie des personnes atteintes de MA.

Abstract

Following an exhaustive neuropsychological assessment, two participants received two training sessions per week during four weeks. Participant A was trained to use his voice mail and Participant B, to manage the messages from his answering machine. The results showed that the program was well tolerated and improved performance on the trained tasks. These ameliorations were maintained over a 5-week period. The effects of the training did not have any impact on global cognitive functions since the results on those measures remained relatively stable. This case report demonstrated preliminary efficacy of a new cognitive training program using EL and SR techniques tailored to the needs of AD patients. This is an important finding since the loss of these capacities alters autonomy in AD patients.

Introduction

The prevalence of Alzheimer disease (AD) will increase considerably in the next decades in industrialized countries, given the aging of populations. In the USA, there were 4,5 millions of Americans affected by AD in 2000, and it is estimated that this number will be three-fold in 2050 (Hebert, Scherr, Bienas, Bennett, & Evans, 2003). In Canada, the prevalence estimates of the Canadian Study of Health and Aging suggest that 314 000 Canadians will present with AD in 2011 (Canadian Study of Health and Aging, 1994). In a worldwide perspective, the cases of dementia are currently estimated at 24 million and it is predicted that this number will double every 20 years (Qiu, De Ronchi, & Fratiglioni, 2007).

At the moment, there is no cure for AD. However, several approaches are now available for the symptomatic treatment of AD. Cholinesterase inhibitors (ie, donepezil, rivastigmine and galantamine) are effective to maintain cognitive abilities and to slow down cognitive and functional deteriorations in mild to moderate AD (Birks, Grimley Evans, Iakovidou, & Tsolaki, 2000; Birks & Harvey, 2006; Loy & Schneider, 2006; Simard & Sampson, 2008). However, the pharmacological approach presents certain limitations (J. G. Evans et al., 2004). Some patients do not respond to these compounds. It is difficult to know when to start, when to switch and when to stop treatment, and it might be hard to get the appropriate dose. Side effects, adverse events and drug interactions may also occur. In addition, costs are important for the patients and the society. For all these reasons, alternative treatment strategies were developed over the past fifteen years.

Cognitive training is among these strategies. A recent meta-analysis looked over 17 controlled studies on cognitive training in AD and concluded that this non-pharmacological approach is effective to improve cognition and function in AD (Sitzer et al., 2006). In a systematic review of the literature, Grandmaison and Simard (2003) analyzed 17 studies on cognitive training in order to target techniques demonstrating some efficacy in AD. These

authors concluded that the errorless learning (EL) technique, which supports the encoding of new material, and the spaced retrieval (SP) technique, which supports recall of new learned material, were the most promising paradigms for training memory in AD. This conclusion was supported by another literature review (Bier et al., 2006) that identified EL and SR as two out of three techniques to utilize for cognitive training in AD, the third method being the vanishing cues. Briefly, the EL aims to reduce errors to a minimum during learning (Baddeley & Wilson, 1994), whereas in the SR technique, the recall of the information is done by gradually increasing the delay between each correct recall (Camp et al., 1996). The superiority of the EL technique over the errorful technique was recently demonstrated by Metzler-Baddeley and Snowden (2005), in four patients with AD, on tasks involving to re-learn material that was previously familiar to the patients, and to learn new information. Statistically significant gains were obtained on the performance of cognitive (ie, recall of face-name associations, orientation, cognitive processing speed) and functional tasks (ie, making change for a purchase) that were trained using the SR and other cognitive techniques (dual cognitive support, procedural-memory activation, visuo-motor processing activation, functional skills training) in 25 patients with AD, compared to 19 control patients receiving non-specific mental stimulation (Loewenstein et al., 2004). More recently, the EL and SR techniques showed some success (performances went from 20% to 100% and from 0% to 100%) when utilized in combination to re-learn forgotten names of celebrities and also to learn new names in two patients with amnesic mild cognitive impairment (A-MCI) (Léonie Jean, Simard, Van Reekum, & Bergeron, 2007). These results suggest that these two techniques used in combination are effective to learn and re-learn episodic and semantic information to A-MCI patients, who are considered to be in an intermediate state between aging and early dementia (Petersen, 2004).

Some authors criticized the fact that previous studies used multiple cognitive techniques to train the AD patients (often more than three), making it hard to determine the relative efficacy of each of them, and that few studies used performance-based measures of daily living functions or direct measures of the task to be trained (Grandmaison & Simard, 2003; Sitzer et al., 2006). The majority of previous studies on cognitive training in AD

were principally aimed at making patients learn items not related to functional task. However, AD patients also experience difficulties with instrumental activities of daily living (IADL), such as difficulties with management of finances (Marson et al., 2000), management of medication (Cotrell et al., 2006), cooking skills (Baum & Edwards, 1993) and communications skills such as using the telephone (Ala et al., 2005; Loewenstein et al., 1995). Although this has not been investigated as much as episodic memory training, some recent studies aimed to evaluate the impact of cognitive training on IADLs, tapping into procedural learning processes. Zanetti et al (2001) obtained positive results (ie, a significant time reduction to carry out task) in a controlled study involving the training of 13 basic and instrumental activities of daily living, and these results were obtained essentially by encouraging the participants to carry out the task, by modelling the task and by providing them cues, reinforcement and verbal and non-verbal prompts. However, this intervention was not tailored to the participant's needs. A case study, such as one conducted by Lekeu et al. (2002), may thus meet the patients' needs, by taping a significant task for the participant. Their intervention, which involved the EL and SR techniques, was successful in teaching two patients with mild AD to use their cell phone (Lekeu et al., 2002). According to the authors, this success could be attributed to spare procedural memory in the two patients. Despite a small sample size, this study introduces the possibility for patients with mild AD to effectively use EL and SR techniques to learn or re-learn IADLs.

Impairments in IADLs are important in AD, and the profiles of difficulties presented in early AD are heterogeneous (Bier et al., 2006). Besides, the literature on cognitive training suggests that the benefits obtained following the intervention do not transfer to untrained tasks (Carney et al., 1999; Cicerone et al., 2000; Davis et al., 2001). This underlines the importance to train relevant activities for each AD patient. Therefore, the main goal of the present study was to assess the preliminary efficacy of an individualized cognitive training program using the EL and SR techniques to re-learn forgotten IADLs in mild AD. Some studies had already demonstrated the efficacy of learning methods in individualized cognitive training, but this conclusion is solely based on few studies (see Adam, Van Der Linden, Juillerat, & Salmon, 2000; Bier, Provencher et al.,

2008; Bird, Alexopoulos, & Adamowicz, 1995; Clare, Wilson, Carter, Hodges, & Adams, 2001; Lekeu, Chicherio, Van der Linden, & Salmon, 2000). The present study, as a secondary goal, also wish to document the tolerability of the intervention by the patients and his caregiver, since the burden of such interventions has not been systematically assessed yet. Thus, the heterogeneity of AD's cognitive profiles, the variability of their functional needs and the goals of the present study support the choice of the case report as a relevant experimental format for conducting the present study. We performed a multiple-baseline across-subjects case report study.

Ethical Considerations

The study was approved by the Ethics and Research Committee at Laval University (*CÉRUL*). Before entering into the study, patients and their caregivers were fully informed about the project and the risks of participating in it. They signed an informed consent that was approved by the *CÉRUL*. All nominative data were kept strictly confidential by coding of all documents.

Case A

Participant A was a 66 year-old man with 20 years of formal education. He was a Priest, and he had taught philosophy in a college. At the time of the study, he was retired since 7 years. He lived with a female friend who agreed to participate in the study with him as the principal caregiver. He was recruited at the Alzheimer Society (Quebec City section) during the Summer 2007, following a short presentation given by the first two authors of the present paper. Participant A had a familial history of AD, as his father and brother had been both diagnosed with the disease. The medical records of Participant A revealed that he had AD, and did not present other neurologic, psychiatric, vascular or systemic disorder known to alter cerebral or cognitive integrity. At the time of the screening evaluation, Participant A did not have a current or previous history of alcohol or substance abuse. At the time of his involvement in this study, Participant A was taking donepezil (7.5 mg per day) since March 2007 and citalopram (10 mg per day) since August 2007.

Screening (diagnostic) Evaluation and Results

A neuropsychological assessment was first conducted at the participant's home over two periods of 1 hour and a half, in order to assess cognitive functions and to determine which instrumental activity of daily living could be trained. The diagnostic battery included the following tests administered to the patient: the Mini Mental State Examination (MMSE) (M. F. Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), Dementia Rating Scale-2 (DRS-2) (Mattis, 2001), California Verbal Learning Test-2 (CVLT-2) (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000), Lexical and Semantic Fluency Tasks (Consortium of Montreal and McGill universities: Canadian Study of Health and Aging, 1996), Boston Naming Test-30 item-version (BNT) (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983), Tower of London (ToL) (Culberston & Zillmer, 2000), Trail Making Test (TMT) (Delis, Kaplan, & al., 2000), and Clock Drawing Test (CDT)-Command and Copy (Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy, & McGuire, 1992; Tuokko, Hadjistavropoulos, Miller, & Beattie, 1992). The Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994) and the Disability Assessment for Dementia (DAD) (Gélinas & Gauthier, 1994) were completed with the caregiver. The DAD is a scale designed to assess functional ability in community residing individuals with dementia. Functional ability is measured through the assessment of basic, instrumental and leisure activities in various sections: hygiene, dressing, undressing, continence, eating, meal preparations, telephoning, going on an outing, finance, correspondence, medications, leisure and housework. In each section, intentions and actual actions are assessed separately. The scoring is dichotomic (Yes- 1 or No- 0) with the possibility of Non Applicable (N/A) responses. The total maximum score is 46 (with 0 N/A). The authors of the scale proposed a conversion of the scores into percentage (Manual of the scale, Gélinas & Gauthier, 1994). Good inter-rater (ICC=0.95) and test-retest reliability (ICC=0.96) as well as good internal validity ($\alpha=0.96$) have been established (Gélinas & Auer, 1996b). This instrument allowed the selection of a problematic IADL for each participant.

The screening evaluation (see Table 1) revealed that Participant A was impaired in all the cognitive domains assessed. He had a MMSE score of 19, which is indicative of mild-to-moderate dementia per the normative data of Bravo and Hébert (1997). Relative to his age and education-matched cohort, Participant A's score on the DRS-2 fell in the severely impaired range. All the CVLT scores of Participant A were below -2.5 standard deviations, revealing severe amnesia. Participant A also presented significant impairments in semantic memory and language (as measured by the fluency tasks and the BNT), in executive functions (as measured by the ToL, TMT – Number-Letter switching condition and the Clock drawing (Command condition)), in visual tracking (as measured by the first three conditions of the TMT), and in visuo-construction (as measured by the Clock Drawing Test (Copy and Command conditions)). The NPI revealed the presence of dysphoria, anxiety, apathy, euphoria and aberrant motor behaviour. Participant A had difficulties with finances, correspondence, telephoning and going on an outing, and also with hygiene and dressing, as assessed by the DAD. Participant A thus presented cognitive, affective and behavioural alterations typically reported in AD, and he indeed met the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria for probable AD (McKhann et al 1984). With considerations for the difficulties presented by the patient and the needs expressed by his caregiver, we selected the utilization of the voicemail as the task to be trained. Caregiver told us that the participant started to panic when he tried to use the voicemail and that he would like him to be able to use it mainly for security reasons.

Evaluation of Efficacy and Tolerability

The performance on the task to be trained was assessed by a direct measure of training (DMT). In order to adapt the training program to individual differences and needs, the form of the DMT was different for each participant. They were created from existing functional scales, chosen for their good psychometric qualities (Moore et al., 2007) and their relevance to the task to be trained. The DMT of Participant A was adapted from the ADL Situational Test (Skurla, Rogers, & Sunderland, 1988). This instrument contains four

tasks (see Table 2). Each of them has several items and every item is scored according to the degree of assistance needed: 4 = completes the task independently; 3 = requires verbal prompting; 2 = requires verbal and visual prompting; 1 = requires verbal, visual and physical prompting; and 0 = does not complete the task. In the study of Skurla (1988), the ADL Situational Test was correlated with a measure of global cognitive functioning designed specifically for the evaluation of AD, the Clinical Dementia Rating Scale (CDRS) (Hugues et al., 1982). The telephoning situation task was adapted to create the DMT of Participant A. Some of the 11 original items of the task were integrally kept (eg, “Picks up the receiver before dialing”), some were adapted (eg, “Attempts to use phone book” became “Look on the information card to find the number to dial”) and some were added (eg, “Listen to the options”). The DMT of Participant A thus contained 16 items. The administration and scoring procedures were the same than those of the ADL Situational Test. The total score was reported in percentage (maximum possible raw score = 64).

The general cognitive functioning was assessed by the DRS-2. This scale is valid and reliable to detect AD (Jurica, Leitten, & Mattis, 2001), is sensitive to cognitive deterioration associated with dementia over time (Salmon, Thal, Butters, & Heindel, 1990), and indicates severity of dementia, (Monsch et al., 1995; Shay et al., 1991; Stuss, Meiran, Guzman, Lafleche, & Willmer, 1996). The everyday memory functioning was assessed by the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). The RBMT was developed to monitor change following treatment for memory disorders (Lezak, 2004). The RBMT-four alternative forms permit to follow the evolution of the performance while controlling for practice effects. Three ways of scoring are possible: the raw score, the standardised profile score and the screening score. This instrument has good validity, perfect inter-rater reliability, good parallel-form reliability and good test-retest reliability (Wilson, Cockburn, Baddeley, & Hiorns, 1989). Finally, the Dementia Quality of Life instrument (DQoL) is a self-reported measure on the quality of life designed for patients with dementia presenting an MMSE > 12. This instrument has moderate to high internal consistency between the different scales and good convergent validity and test-retest reliability (Brod, Stewart, Sands, & Walton, 1999; Scholzel-Dorenbos et al., 2007).

The tolerability of the training program for the patient was documented by the attendance at the different sessions, the regularity of the practices (assessed by the practice journal) and the feedback provided by the participant and his caregiver. The tolerability for the caregiver was assessed also by her feedback and by her ability to practice the task with the participant (assessed by the practice journal and her feedback).

Establishment of the baseline level of performance and General Procedure

After the screening evaluation, a baseline evaluation was carried out using the DMT, at three different moments, over a 2-week period, to establish a reliable baseline level of performance before the introduction of the cognitive training. The number of three baseline assessments was chosen for best reliability as a minimum of two baseline assessments is usually required (Levine & Downey-Lamb, 2005). The other baseline evaluations were realized in order to assess the general cognitive functioning (DRS-2), everyday memory functioning (RBMT), and quality of life (DQoL). Then, the chosen task was trained during two sessions per week for four weeks, during which EL and SR techniques were applied. The DMT was thus administered at baseline, at the end of each training sessions, in order to follow the progression of learning, and at the two follow-ups. The other instruments of the baseline evaluation (RBMT-alternate forms, DQoL) were re-administered at the end of the training and at the two follow-ups performed one (FU 1) and five (FU 2) weeks after completion of the training program. Because it has only one alternative form, the DRS-2 was re-administered only at the first follow-up.

Cognitive Training

The intervention was implemented at week 2 following the third baseline assessment on the DMT (see Figure 1). Participant A was trained to use his voice mail. The intervention consisted of two sessions per week, each lasting from 45 minutes to 1 hour. This training was delivered by a PhD Candidate (ST) supervised by a

Neuropsychologist (MS). In order to ensure that the participant did not commit errors during the learning (errorless learning paradigm), decreasing degrees of assistance, adapted to his performance, were provided. The four levels of assistance were: 1) the assistant carried out the task in front of the participant; 2) the assistant named each step of the task to be carried out and the participant executed each of these steps; 3) the participant named all the steps of the task and carried them out with the help of the assistant, if needed; 4) the participant carried out the task independently. In order to facilitate the retrieval of information, expanded delays (30 seconds, 1 minute, 2 minutes, 4 minutes and 8 minutes) were inserted between each correct realization of the task (spaced retrieval paradigm). When an incorrect performance occurred, a return to the previous time interval was made, and the previous level of assistance was restored (for example: if at 4 minutes, assistance 3 was given and an error occurred, the next trial was 2 minutes later and assistance 2 was given) . At the next successful trial, the interval time was increased once again, but only by half of the next time interval initially planned. The participant was asked to practice the task at least three times a week outside of the cognitive training program, under the supervision of his caregiver. The caregiver was trained to use the cognitive training techniques by the PhD Candidate and a manual including information on memory systems, AD, learning techniques and their application was also provided. The caregiver was asked to fill out a practice journal, in order to provide her information and assistance as needed, to verify the tolerability of the training program, and also to ensure that the practices took place each week of the program. Even though this was not asked specifically by the investigators, the caregiver mentioned that she pursued the practices, one to two times per week, with the participant for 3 weeks after the end of the intervention phase.

Results of Training

Figure 1 illustrates the scores obtained on the DMT by Participant A at each baseline measurement and at every training session. The vertical line on Figure 1 represents the onset of training. Table 3 presents the raw data and percentages obtained on the DMT by Participant A at each baseline measurement and at every training session as well as at

Follow-ups 1 and 2. Table 4 indicates the results of the participants at baseline, post-intervention and at follow-ups on the DRS-2, the RBMT and the DQoL.

Participant A performed with a mean of 57.3% on the baseline measures. The training was introduced when his performance was in decline (see Figure 1 and Table 3). His performance improved from 62.5% to 75.0% with the introduction of the intervention, and showed a constant amelioration during the training program. Participant A completed the training sessions with a performance of 93.7%. His best performance was of 96.9% at training session #6. He was able to maintain his new skill over a period of five weeks, since his performances at Follow-ups 1 and 2 reached, respectively, 90.6% and 89.1% on the DMT (results not shown on graph). In order to strengthen this visual analysis, we calculated the effect size of the intervention with the common language effect-size statistic (CLES) (McGraw & Wong, 1992). This statistic is comparable to Cohen's d , generating a Z score for the difference of the two means. This Z score is then converted to a probability from a Z table: $Z_{CL} = (M_1 - M_2) / \sqrt{(\text{Var}_1 + \text{Var}_2)}$ (Parker & Hagan-Burke, 2007). We contrasted the baseline score with the scores of the intervention and follow-up phases. For Participant A, $M_1 = 57.30$, $M_2 = 88.42$, $\text{Var}_1 = 108.64$, $\text{Var}_2 = 32.97$ and $Z_{CL} = -31.12/11.19 = -2.61$, which is a .9955 probability in a normal Z distribution. So, a 99.55% chance exists that any treatment or follow-up phases score will be higher than any baseline phase score. Scores of this participant on the DRS-2 and on the DQoL remained relatively stable. However, scores on the RBMT fluctuated through the evaluations (see Table 4).

The training program was well tolerated by the participant and his caregiver since they did not miss any evaluations, training sessions or follow-ups. Participant did not express signs of fatigue or overwhelming anxiety or distress in any parts of the intervention. Caregiver did not report an increase of neuropsychiatric symptoms for the participant. She also mentioned that she witnessed amelioration on the trained task as the cognitive intervention progressed. The caregiver well understood the principles of EL and SR following their training with the first author of the present paper, and she was able to

practice the task with the participant, as demonstrated by the practice journals and the feedback she provided to the first author (ST). She did not complain about the time she had to devote to the study and did not report an increase of burden.

Case B

Participant B was a 68 year-old man with 17 years of formal education. He had been Civil Engineer before his retirement. At the time of his involvement in the study, he has been retired for 14 years. He lived alone in the community, but his son agreed to get involved in the study as the principal caregiver. Participant B had a familial history of AD since his father had been diagnosed with it before dying. The medical records of Participant B revealed that apart from AD, he did not present other neurologic, psychiatric, vascular or systemic disorder known to alter cerebral or cognitive integrity, and he did not have a current or previous history of alcohol or substance abuse. At the time of his involvement in this study, Participant B was taking galantamine 16 mg per day since at least three months.

Screening (diagnostic) Evaluation and Results

Participant B underwent the same neuropsychological and clinical assessment as Participant A (see Table 1). He had a MMSE total score of 25, indicating mild dementia (per age and education adjusted score; Bravo and Hébert, 1997). Relative to his age and education-matched cohort, his score on the DRS-2 fell in the severely impaired range. His performance on the CVLT revealed severe episodic memory problems. Participant B also presented impairments in semantic memory and language (as measured by the BNT and the fluency tasks). However, executive functions (as measured by the ToL, the TMT and the CDT), were still in the normal range at the time of the screening evaluation. Participant B presented mild symptoms of euphoria and disinhibition on the NPI. The DAD revealed problems with the utilisation of the telephone and the management of finances, correspondence, medication and housework. Participant B thus met the NINCDS-ADRDA diagnostic criteria for probable AD (G. McKhann et al., 1984). Taking into account the difficulties presented by the patients and the needs expressed by his caregiver, we decided

to select the management of the messages from his answering machine as the task to be trained. The participant was able to correctly note his messages, but did not erase them. Given to his episodic memory problems, he did not remember that he already listened to the message and could, for example, call back two or three times the same person.

Evaluation of Efficacy and Tolerability

The performance on the task to be trained was assessed by a direct measure of training (DMT). The DMT of Participant B was derived from the Direct Assessment of Functional Status (DAFS) (Loewenstein et al., 1989). This instrument assesses the functional performance in seven domains (see Table 2). For each individual item of a subscale, a score of 0 (incorrect performance) or 1 point (correct performance) is given. This instrument showed high interrater and test-retest reliability, and the performance of AD patients on the DAFS significantly correlated with the Blessed Dementia Rating Scale (BDRS) (Blessed, Tomlinson, & Roth, 1968) in the study of Lowenstein and colleagues (1989). The DMT of Participant B was adapted especially from the 'Using the telephone' task of the DAFS to assess the capacity to manage the messages on the answering machine. Twelve items tapping into this domain were created. Participant B was thus evaluated on his ability to manage three types of message: 1) an appointment; 2) a news; 3) or something he has to do (such as calling somebody during the week). As with the DAFS, a 0 or 1 point was granted for each item. In order to allow comparison with Participant A, the total score of the DMT of Participant B was reported in percentages (maximum possible raw score = 12).

In addition, Participant B was administered, as Participant A, the DRS-2, the RBMT and the DQoL (see Table 2). The tolerability was assessed the same way than for Participant A.

Establishment of the baseline level of performance and General Procedure

The baseline evaluation was carried out, after the screening evaluation, at four different moments, over a 4-week period, on the DMT (see Figure 1 and Table 3). The other baseline evaluations were realized in order to assess the general cognitive functioning, everyday memory functioning, and quality of life. Then, the chosen task was trained during two sessions per week for four weeks, during which EL and SR techniques were applied. The instruments of the baseline evaluation were re-administered at the end of the training and at the 2 follow-ups performed one (FU 1) and five (FU 2) weeks after completion of the training program.

Cognitive Training

Participant B was trained to manage the messages from his answering machine. The cognitive training was implemented at different times for each participant because if the performance of the trained participant increased while the performance of the untrained participant remained at the baseline level, the amelioration could reasonably be imputed to the introduction of the cognitive training (Barlow & Hersen, 1984; Kazdin, 1982). Therefore the cognitive training of Participant B started at week 4, following the fourth baseline assessment on the DMT. Except for the DMT, the same cognitive training procedures as Participant A were implemented for Participant B. However, caregiver of Participant B did not pursue the practices with the participant at the end of the intervention phase as the caregiver of Participant A did.

Results of Training

Participant B had a mean performance of 47.9% at baseline. Although he was stable on the DMT at the last three baseline measurements (see Figure 1 and Table 3), his performances fluctuated throughout the training sessions. However, he reached a perfect score at training session #5 (100.0%). A ninth training sessions was added because of his fluctuating performances on the DMT. He completed the training phase with a score of 75.0% on the DMT. He also maintained his new skill, as demonstrated by the percentages

he obtained at the follow-ups, (ie, 75.0% at Follow-up 1 and 83.3% at Follow up 2 (results not shown on graph)). As for Participant A, we calculated the effect size of the intervention with the CLES statistic. For Participant B, $M_1 = 47.92$, $M_2 = 73.26$, $Var_1 = 17.22$, $Var_2 = 227.23$ and $Z_{CL} = -25.34/15.63 = -1.62$, which is a .9474 probability in a normal Z distribution. So, a 94.74% chance exists that any treatment or follow-up phases score will be higher than any baseline phase score. The scores on the DRS-2 and the DQoL were relatively stable. However, the performances on the RBMT fluctuated (see Table 4).

As for Participant A, Participant B well tolerated the training program. He did not miss any evaluations, training sessions or follow-ups. Participant did not express signs of fatigue or overwhelming anxiety or distress in any parts of the intervention and his caregiver did not report an increase of neuropsychiatric symptoms. Caregiver also mentioned that he witnessed amelioration on the trained task as the cognition intervention progressed. The caregiver was always present when it was necessary. The principles of the learning techniques were well understood by him since he was able to practice with the participant as demonstrated by the practice journal and the feedback he provided to the first author of the study (S.T.). He did not report that the study was too time-consuming or that his level of burden increased.

Discussion

This case report study demonstrated that it is possible, for patients with AD, to re-learn forgotten IADLs using the EL and SR techniques. Both participants improved considerably on the DMT, and reached perfect or nearly perfect performances during training (96.9% for Participant A and 100% for Participant B). Results of the effect size calculations provided an objective measure of the intervention strength (Parker & Hagan-Burke, 2007). While the performance of Participant A improved with the introduction of the cognitive training, the performance of Participant B (still untrained at the time) remained relatively stable, indicating that the performance of Participant A was not improved by extraneous factors (eg. maturation, history or testing) (C. L. Backman, Harris,

Chisholm, & Monette, 1997; Kazdin, 2002). Moreover, the proposed intervention was well tolerated by both participants and their caregiver. To our knowledge, tolerability has not been measured in a formal way in similar case studies.

Although Participant B was in a milder stage of AD, he did not ameliorate the skill to re-learn right after the introduction of the cognitive training; instead his learning curve fluctuated, and he completed training with a score below that of Participant A. This can possibly be explained by the fact that the practices with the caregiver of Participant B started later and were less frequent than those of Participant A, as revealed by the practice journal. Participant A started to practice with his caregiver in the first week of the training phase, and he practiced the skill three to four times per week with his caregiver, whereas Participant B began to practice with his caregiver in the second week of the training phase, and he only received two to three practices per week. The caregiver of Participant B was his son, and did not live with the patient on the contrary of Participant A's caregiver. Moreover, it is possible that the DMT of Participant A was more sensitive to the amelioration since it allowed scoring graded from 0 to 4 points according to the assistance required by the participant for a correct realization of each part of the activity. The pass or fail scoring of Participant B's DMT might not have reflected the possible range of change between a failed performance and a successful one.

The cognitive training did not increase general cognitive functioning, everyday memory functioning and quality of life as measured by, respectively, the DRS-2, the RBMT and the DQoL. In both participants, there were some fluctuations in the results of the RBMT, but there was no fluctuations in the results of the memory subscale of the DRS-II. The fluctuating RBMT scores of Participant A and Participant B did not indicate an overall amelioration or deterioration in everyday memory performance. It is interesting to note that these fluctuations were not found in a longitudinal analysis of memory functioning in patients with schizophrenia assessed with the RBMT at baseline, 9 months and 18 months later (Tyson, Laws, Roberts, & Mortimer, 2005). This absence of variation

in the RBMT scores for another clinical population suffering from a non-degenerative disorder combined with the good parallel-form reliability and good test-retest reliability (Wilson, Cockburn et al., 1989) established for the RBMT strongly suggest that these fluctuations could perhaps be due to the characteristics of the AD population, to the cognitive training, or both. However, without a control group, it is difficult to determine whether the fluctuations were caused by the cognitive training or by natural progression of AD in which fluctuations are frequently reported (Bradshaw, Saling, Hopwood, Anderson, & Brodtmann, 2004).

Although this kind of cognitive training has not been largely investigated in previous studies, the present results are consistent with some findings reported in the literature. Based on the preservation of procedural memory in AD, Zanetti et al (2001) and Lekeu et al (2002) demonstrated that it is possible to have functional gains following the cognitive training of ADL in patients with AD. However, Zanetti et al concluded that their intervention was effective on the basis of a decrease in the total completion time for the realization of the 13 ADL trained. Of these 13 ADL, there were basic (eg, dressing) and instrumental (eg, using the telephone) ADL. Since the authors did not give the individual completion time for each ADL or the completion time for the basic ADL and the instrumental ADL, it is impossible to determine the contribution of each type of activities in the improvement obtained by the intervention. It is possible that the intervention had little effect on the instrumental ADL. In addition, a decrease in the time needed to complete a task doesn't mean that the patient improved his ability to correctly perform the activity. These are important findings but yet, of little clinical utility. On the contrary, the present study demonstrated that AD patients can improve their ability to realize an instrumental activity of daily living. The intervention program is one of the few tailored to the difficulties presented by each patient, as expressed by his caregiver. This last particularity is of crucial importance for the clinical application of the intervention since gains obtained by cognitive training are specific to the trained material (improvement did not generalize to cognitive functions measured). In a recent study assessing the efficacy of a cognitive training program for AD patients receiving cholinesterase inhibitors, Loewenstein and

colleagues (2004) argued that cognitive training program should focus specifically on the training of functional tasks, rather than simply targeting general theoretical cognitive constructs, since they found that their participants did not improve on the neuropsychological tests unrelated to the training. These results are similar to those obtained in the current study. Altogether these findings should prompt the development of cognitive intervention programs that will allow direct amelioration in the real life activities of AD patients. The proposed intervention required few sessions to acquire and retain new learning, which have clinical application in the context of AD rehabilitation. To our knowledge, only a very limited number of published studies have already reported such a gain in learning abilities following a 4 weeks intervention. Finally, the present study has the particularity that it required the caregiver's involvement for the training phase. The good comprehension and participation of the caregivers in this study indicated that they can be important actors in the cognitive rehabilitation of their relatives suffering from AD. This is an important finding given the augmentation of cost restrictions in health institutions and management.

This study presents some limitations. First of all, no improvement in quality of life measure was found. Such an improvement might have provided support to the fact that the intervention met functional needs. However, a lack of sensibility of the tool used herein might explain the obtained results. Although the multiple-baseline across subjects design is generally considered to be the most robust among the single case designs (Levine & Downey-Lamb, 2005), it has some limits. As for the other single case designs, this design does not provide much evidence concerning participant characteristics that may interact with or moderate the effects of the intervention. In addition, it does not tell much about the generality of findings (Kazdin, 2002). For example, results might only be generalized to caregivers showing particular personal features (eg, low burden, high motivation, good learning skills). Another limitation is that all phases of this study were realized by the same individual (the first author of the study), allowing the introduction of an experimenter bias. However, all the assessments were conducted in a standardized manner, strictly following the administration and scoring instructions of the test manuals. In addition, this situation

replicates the conditions of cognitive training in clinical settings where, most of the time, only one clinician will administer the training. The amelioration on the trained task was measured using a different DMT for each participant. These instruments were adapted from existing functional scales designed to specifically assess the amelioration of a forgotten IADL for each participant. Even though these instruments were adapted from relevant performance scales with good psychometric properties, we cannot presume that the modifications we introduced did not modify their validity and reliability. However, the fact that the caregiver's comments (in the practice journal) mirrored the results found on the 2 DMT suggests that these instruments had some validity. Despite these limitations, the inclusion of such measures allowed the training and the direct assessment of the performance of IADLs that were significant for the two participants. This is an original contribution with a strong clinical relevance.

In conclusion, this investigation supports the tolerability and preliminary efficacy of a new cognitive training program using EL and SR techniques designed to respond specifically to the needs of AD patients. However, these promising results will have to be replicated in more case studies or in a more robust experimental design such as a single/multiple subject design including a comparison with control tasks (C. L. Backman et al., 1997). Nevertheless, interventions such as the one conducted in this study are needed in order to maintain or enhance AD patient's autonomy in daily living.

References

- Adam, S, Van Der Linden, M, Juillerat, A-C, et al. 2000. The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care centre: A case report. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10:485-509.
- Ala, TA, Berck, LG and Popovich, AM. 2005. Using the telephone to call for help and caregiver awareness in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 19:79-84.
- Backman, CL, Harris, SR, Chisholm, JM, et al. 1997. Single-subject research in rehabilitation: a review of studies using AB, withdrawal, multiple baseline, and alternating treatments designs. *Arch Phys Med Rehabil*, 78:145-53.
- Baddeley, A and Wilson, BA. 1994. When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, 32:53-68.
- Barlow, DH and Hersen, M. 1984. Multiple Baseline Designs. Single Case Experimental Designs: Strategies for Studying Behavior Change. New York: Pergamon Press: 209-51.
- Baum, C and Edwards, DF. 1993. Cognitive performance in senile dementia of the Alzheimer's type: the Kitchen Task Assessment. *Am J Occup Ther*, 47:431-6.
- Bier, N, Desrosiers, J and Gagnon, L. 2006. Cognitive training interventions for normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's. *Can J Occup Ther*, 73:26-35.
- Bier, N, Provencher, V, Gagnon, L, et al. 2008. New learning in dementia: Transfer and spontaneous use of learning in everyday life functioning. Two cases studies. *Neuropsychological Rehabilitation*, 18:204-35.
- Bird, M, Alexopoulos, P and Adamowicz, J. 1995. Success and failure in five case studies: Use of cued recall to ameliorate behaviour problems in senile dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 10:305-11.
- Birks, J, Grimley Evans, J, Iakovidou, V, et al. 2000. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001191.
- Birks, J and Harvey, RJ. 2006. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001190.
- Blessed, G, Tomlinson, BE and Roth, M. 1968. Association between quantitative measures of dementing and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*, 114:797-811.
- Bradshaw, J, Saling, M, Hopwood, M, et al. 2004. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75:382-7.
- Bravo, G and Hébert, R. 1997. Age and education specific reference values for the Mini-Mental and Modified Mini-Mental State Examinations derived from a non-demented elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*, 12:1008-18.
- Brod, M, Stewart, AL, Sands, L, et al. 1999. Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: The dementia quality of life instrument (DQoL). *Gerontologist*, 39:25.
- Camp, CJ, Foss, JW, O'Hanlon, AM, et al. 1996. Memory interventions for persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology*, 10:193-210.
- Canadian Study of Health and Aging. 1994. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J*, 150:899-913.

- Canadian Study of Health and Aging. 1996. Consortium of Montreal and McGill Universities: Canadian Study of Health and Aging II - Manual of administration. Unpublished document.
- Carney, N, Chesnut, RM, Maynard, H, et al. 1999. Effect of cognitive rehabilitation on outcomes for persons with traumatic brain injury: A systematic review. *J Head Trauma Rehabil*, 14:277-307.
- Cicerone, KD, Dahlberg, C, Kalmar, K, et al. 2000. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*, 81:1596-615.
- Clare, L, Wilson, BA, Carter, G, et al. 2001. Long-term maintenance of treatment gains following a cognitive rehabilitation intervention in early dementia of Alzheimer type: A single case study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11:477-94.
- Cotrell, V, Wild, K and Bader, T. 2006. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *Journal of Gerontological Social Work*, 47:31-46.
- Culberston, WC and Zillmer, EA. 2000. Tower of London. Toronto: Multi-Health Systems.
- Cummings, JL, Mega, M, Gray, K, et al. 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44:2308-14.
- Davis, RN, Massman, PJ and Doody, RS. 2001. Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 15:1-9.
- Delis, DC, Kaplan, EF and al. 2000. Delis Kaplan Function System: Psychological Corporation.
- Delis, DC, Kramer, JH, Kaplan, EF, et al. 2000. The California Verbal Learning Test - Second Edition. New York: Psychological Corporation.
- Evans, JG, Wilcock, G and Birks, J. 2004. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7:351-69.
- Folstein, MF, Folstein, SE and McHugh, PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189-98.
- Gélinas, I and Auer, S. 1996. Functional autonomy. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. Gauthier S. London: Martin Dunitz: 191-202.
- Gélinas, I and Gauthier, L. 1994. Évaluation de l'incapacité fonctionnelle dans la démence: Guide de l'utilisateur.
- Grandmaison, E and Simard, M. 2003. A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15:130-44.
- Hebert, LE, Scherr, PA, Bienas, JL, et al. 2003. Alzheimer disease in US population. Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 60:1119-22.
- Hugues, CP, Berg, L, Danziger, WL, et al. 1982. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140:566-72.
- Jean, L, Simard, M, Van Reekum, R, et al. 2007. Towards a cognitive stimulation program using an errorless learning paradigm in amnesic mild cognitive impairment: A case report study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3:1-11.
- Jurica, PJ, Leitten, CL and Mattis, S. 2001. Dementia Rating Scale-2: Professional Manual. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Kaplan, EF, Goodglass, H and Weintraub, S. 1983. The Boston Naming Test. Boston: Kaplan & Goodglass.

- Kazdin, AE. 1982. Multiple-Baseline Designs. Single-Case Research Designs. New York: Oxford University Press: 126-51.
- Kazdin, AE. 2002. Research design in clinical psychology 4th ed. Boston: Allyn & Bacon.
- Lekeu, F, Chicherio, C, Van der Linden, M, et al. 2000. Prise en charge des difficultés de mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer [Prospective memory rehabilitation in Alzheimer's disease]. *Alzheimer*, 3:17-20.
- Lekeu, F, Wojtasik, V, Van der Linden, M, et al. 2002. Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurol Belg*, 102:114-21.
- Levine, B and Downey-Lamb, MM. 2005. Design and evaluation of rehabilitation experiments. Neuropsychological interventions: clinical research and practice. Eslinger PJ. New York: The Guilford Press.
- Lezak, MD. 2004. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford.
- Loewenstein, DA, Acevedo, A, Czaja, SJ, et al. 2004. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12:395-402.
- Loewenstein, DA, Amigo, E, Duara, R, et al. 1989. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol*, 44:114-21.
- Loewenstein, DA, Duara, R, Rubert, MP, et al. 1995. Deterioration of functional capacities in Alzheimer's disease after a 1-year period. *Int Psychogeriatr*, 7:495-503.
- Loy, C and Schneider, L. 2006. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001747.
- Marson, DC, Sawrie, SM, Snyder, S, et al. 2000. Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: A conceptual model and prototype instrument. *Arch Neurol*, 57:877-84.
- Mattis, S. 2001. Dementia Rating Scale-2. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources Inc.
- McGraw, KO and Wong, SP. 1992. A common language effect-size statistics. *Psychological Bulletin*, 111:361-5.
- McKhann, G, Drachman, D, Folstein, M, et al. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-44.
- Metzler-Baddeley, C and Snowden, JS. 2005. Brief report: errorless versus errorful learning as a memory rehabilitation approach in Alzheimer's Disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27:1070-9.
- Monsch, AU, Mondini, MW, Salmon, DP, et al. 1995. Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Detecting Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol*, 52:899-904.
- Moore, DJ, Palmer, BW, Patterson, TL, et al. 2007. A review of performance-based measures of functional living skills. *J Psychiatr Res*, 41:97-118.
- Parker, RI and Hagan-Burke, S. 2007. Useful effect size interpretations for single case research. *Behavior Therapy*, 38:95-105.
- Petersen, RC. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256:183-94.
- Qiu, C, De Ronchi, D and Fratiglioni, L. 2007. The epidemiology of the dementias: an update. *Current Opinion in Psychiatry*, 20:380-5.

- Rouleau, I, Salmon, DP, Butters, N, et al. 1992. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*, 18:70-87.
- Salmon, DP, Thal, LJ, Butters, N, et al. 1990. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology*, 40:1225-30.
- Scholzel-Dorenbos, CJM, Ettema, TP, Bos, J, et al. 2007. Evaluating the outcome of intervention on quality of life in dementia: Selection of the appropriate scale. *International Journal of Geriatrics Society*, 22:511-9.
- Shay, KA, Duke, LW, Conboy, T, et al. 1991. The clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in staging Alzheimer's dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 4:18-25.
- Simard, M and Sampson, EL. 2008. Dementia: pharmacological and non-pharmacological treatments and guideline review. *The Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry*. Tyrer P and Silk KR. Cambridge: Cambridge University Press: 217-43.
- Sitzer, DI, Twamley, EW and Jeste, DV. 2006. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 114:75-90.
- Skurla, E, Rogers, JC and Sunderland, T. 1988. Direct assessment of activities of daily living in Alzheimer's disease. A controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 36:97-103.
- Stuss, DT, Meiran, N, Guzman, A, et al. 1996. Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of five neuropsychological tests. *Arch Neurol*, 53:1033-9.
- Tuokko, H, Hadjistavropoulos, T, Miller, JA, et al. 1992. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*, 40:579-84.
- Tyson, PJ, Laws, KR, Roberts, KH, et al. 2005. A longitudinal analysis of memory in patients with schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27:718-34.
- Wilson, B, Cockburn, J, Baddeley, A, et al. 1989. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol*, 11:855-70.
- Zanetti, O, Zanieri, G, Di Giovanni, G, et al. 2001. Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: A controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11:263-72.

Tables

Table 1: Results of the Cognitive and Clinical Assessments at Screening

<i>Cognitive domains/Tests</i>	Participant A		Participant B	
	Raw score	AEMSS* score	Raw scores	AEMSS score
<i>Global cognitive functioning</i>				
DRS-2				
Total score (max. 144)	108	0	119	1
	Raw scores	Z scores	Raw scores	Z scores
MMSE	19	<-3.0	25	-1.79
Total score (max. 30)				
<i>Episodic memory</i>				
CVLT (French version)				
List A – Sum of trials 1 to 5	17	-2.50	26	-1.6
List B – Immediate recall	0	<-3.0	2	-2.0
List A – Short term free recall	0	-2.5	0	-2.5
List A – Short term cued recall	3	-3.0	2	<-3.0
List A – Delayed free recall	0	-3.0	0	-3.0
List A – Delayed cued recall	0	<-3.0	2	-3.0
Recognition – True positives	8	<-3.0	15	0.5
Recognition – False positives	17	-3.0	19	<-3.0
<i>Semantic memory/Language</i>				
BNT (30-item version)	21	-2.0	15	-2.0
Verbal fluency				
Phonemic	17	-2.52	27	-1.59
Semantic	9	-2.02	8	-2.02
<i>Executive functions</i>				
Tower of London				
Total move score	145	<-2.67	27	0.8
Trail Making Test				
Visual scanning	73	-3.0	36	-1.0
Number sequencing	150	-3.0	27	1.33
Letter sequencing	150	-3.0	21	1.33
Number-Letter Switching	240	-3.0	91	0.67
Motor speed	118	-3.0	20	1.0
Clock Drawing Test				
Copy (max. 10)	5	<-3.0	9	0
Free drawing (max. 10)	6	-2.63	10	0.95
<i>Activities of daily living</i>				
DAD (%)		73%		86%
<i>Neuropsychiatric symptoms</i>				
NPI (max. 144)		18		3

* Age and Education Corrected Scaled Score

Table 2 : Description of the Baseline Instruments

Instruments/ <i>Domain assessed</i>	Sub-scales	Validity data	Reliability data
ADL Situational Test (Skurla et al 1988) / <i>Functional living skills</i>	Dressing for a cold and rainy day; Making a cup of coffee; Purchasing a snack and gloves; Telephoning the pharmacy	Total score was correlated with CDRS ($r = 0.60$, $p < 0.05$)	None provided
DAFS (Loewenstein et al 1989) / <i>Functional living skills</i>	Time orientation; communication abilities; transportation; financial skills; shopping skills; eating skills; dressing/grooming skills.	Performance of AD patients correlated with the BDRS ($r = -0.59$, $p < 0.01$)	Inter-rater reliability of 0.93; Test-retest reliability of 0.72 to 0.91
DRS-II / <i>General cognitive functioning</i>	Attention; Initiation/Perseveration; Construction; Concepts; Memory	Score correlated with MMSE ($r = 0.82$)	Test-retest reliability of 0.97 for the Total Score
RBMT / <i>Everyday memory functioning</i>	First and Second Name; Belonging; Appointment; Pictures; Story; Faces; Route; Message; Orientation and Date	Score correlated with observed memory lapses ($r = -0.71$ for the Screening Score and -0.75 for the standardised Profile Score, $p < 0.001$)	Inter-rater reliability of 1.00; parallel-form reliability of 0.83 to 0.88 for the standardised Profile Score; Test-retest reliability of 0.85 for the Profile Score
DQoL / <i>Quality of life</i>	Self-esteem; Positive affect/humour; Negative affect; Feelings of belonging; Sense of aesthetics	The negative affect scale correlated with the Geriatric Depression Scale ($r = 0.64$)	Internal consistency ranging from 0.67 to 0.89; Test-retest reliability ranging from 0.64 to 0.90

Table 3: Results of Participants A and B on the DMT at Each Training Session

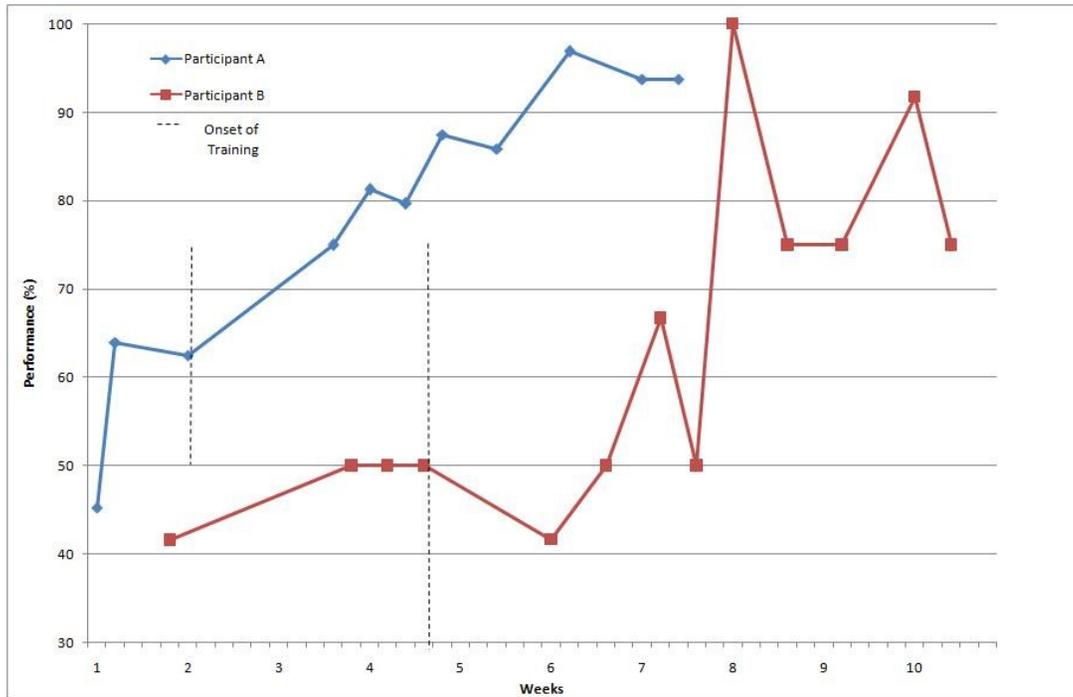
Sessions	Participant A	Participant B
Baseline 1	29/64 (45.3%)	5/12 (41.7%)
Baseline 2	41/64 (64.1%)	6/12 (50.0%)
Baseline 3	40/64 (62.5%)	6/12 (50.0%)
Baseline 4	n/a	6/12 (50.0%)
Training session 1	48/64 (75.0%)	5/12 (41.7%)
Training session 2	52/64 (81.3%)	6/12 (50.0%)
Training session 3	51/64 (79.7%)	8/12 (66.7%)
Training session 4	56/64 (87.5%)	6/12 (50.0%)
Training session 5	55/64 (85.9%)	12/12 (100.0%)
Training session 6	62/64 (96.9%)	9/12 (75.0%)
Training session 7	60/64 (93.7%)	9/12 (75.0%)
Training session 8	60/64 (93.7%)	11/12 (91.7%)
Training session 9	n/a	9/12 (75.0%)
Follow-up 1	58/64 (90.6%)	9/12 (75.0%)
Follow-up 2	57/64 (89.1%)	10/12 (83.3%)

Table 4: Results of Participants on the DRS-2, RBMT and DQoL

	Participant A			
	Baseline	Post-intervention	Follow-up 1	Follow-up 2
DRS-2				
Total score (max. 144)	108		107	
Attention (max. 37)	33	N/A	34	N/A
Initiation/Perseveration(max.37)	25		21	
Construction(max. 6)	6		6	
Conceptualization (max. 39)	33		36	
Memory (max. 25)	11		10	
RBMT				
Standardised profile score (max. 12)	5	4	0	5
Screening score (max. 24)	2	1	0	1
DQoL				
Total score (max. 145)	130	129	129	130
Self-esteem (max. 20)	19	19	17	18
Positive affect/humour(max. 30)	29	28	28	28
Negative affect (max. 55)	46	49	51	49
Feelings of belonging (max. 15)	13	14	13	14
Sense of aesthetics (max. 25)	23	19	20	21
<hr/>				
	Participant B			
DRS-2				
Total score	119		123	
Attention	36		37	
Initiation/Perseveration	29	N/A	32	N/A
Construction	5		6	
Conceptualization	37		32	
Memory	14		16	
RBMT				
Standardised profile score	6	3	9	5
Screening score	0	0	3	3
DQoL				
Total score	112	106	104	110
Self-esteem	17	17	16	20
Positive affect/humour	24	23	24	26
Negative affect	48	46	44	42
Feelings of belonging	10	10	9	12
Sense of aesthetics	13	10	11	10

Figure

Figure 1. Performance of Participants on the Direct Measure of Training and at Each Training Session



CHAPITRE IV: TROISIÈME ARTICLE

A RANDOMIZED CROSS-OVER CONTROLLED STUDY ON COGNITIVE
REHABILITATION OF INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING IN
ALZHEIMER'S DISEASE

Stéphanie Thivierge, BA¹, Léonie Jean, Ph.D.², Martine Simard, Ph.D.¹

¹ École de psychologie, Université Laval, and Centre de recherche de l'Institut
Universitaire en Santé Mentale de Québec, QC, Canada; ² Département de psychiatrie,
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec- Hôpital de l'Enfant-Jésus, QC, Canada

Article sous presse dans l'American Journal of Geriatric Psychiatry

Acknowledgements: Mrs Thivierge was supported by doctoral training grants awarded by the Alzheimer Society of Canada (ASC) co-funded by the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* (FRSQ) (2008-2011), and by the FORMSAV program (2007-2008). Dr. Jean was supported by doctoral training grants awarded by the ASC co-funded by the FRSQ (2005-2007), by the FRSQ-program for professionals (2005-2008) and by the FORMSAV program (2005-2006). This work was also supported by a Regular Research Grant awarded to Dr. Simard by the ASC (2008-2010).

Résumé

Cette étude vise à investiguer l'efficacité d'un programme individualisé de réadaptation cognitive dans le réapprentissage d'activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA), et ce par le biais d'un devis contrôlé en chassé-croisé randomisé par blocs. Les AIVQ faisant l'objet de l'entraînement sont choisies en collaboration avec les patients et leur proche, et ce afin de cibler les intérêts et les besoins des patients. Les 20 participants ont reçu deux séances d'entraînement par semaine pendant quatre semaines, basées sur les principes d'apprentissage sans erreur (ASE) et de rappel espacé (RE). Des évaluations de suivi ont été tenues jusqu'à trois mois après l'intervention. Les performances sur les tâches entraînées ont été mesurées à l'aide d'une Mesure Directe de l'Entraînement (MDE), un instrument de mesure adapté d'échelles bien validées. Le fonctionnement cognitif général, le fonctionnement de la mémoire au quotidien, la qualité de vie, les symptômes neuropsychiatriques, la réalisation des activités de la vie quotidienne (AVQ), de même que le fardeau de l'aidant constituent les autres variables à l'étude. Une différence statistiquement significative est observée entre les groupes entraîné et non entraîné immédiatement après l'entraînement. Ces améliorations se maintiennent sur une période de trois mois. L'intervention n'a pas d'effet sur les autres mesures à l'étude. Cette étude démontre donc qu'il est possible pour des personnes atteintes de la MA de réapprendre des AIVQ significatives avec les techniques d'ASE et de RE, et de maintenir ces gains sur une période d'au moins trois mois. Les résultats de cette étude soulignent l'importance de concevoir des devis de recherche alliant une intervention personnalisée en fonction des besoins des patients et une méthodologie robuste.

Abstract

Objective: The goal of the study was to investigate the effectiveness of a memory rehabilitation program to re-learn instrumental activities of daily living (IADL) in patients with Alzheimer's disease (AD). *Design:* This was a 6-month block-randomized cross-over controlled study. *Setting:* All evaluation and training sessions were performed at each patient's home. *Participants:* 20 participants with mild-to moderate AD. *Intervention:* The trained IADL was chosen by the patient and his/her caregiver in order to target the patient's needs and interests. Participants were trained twice a week for 4 weeks with the errorless learning (ELL) and spaced retrieval (SR) cognitive techniques. After training, there were several follow-ups over a period of at least 3 months. *Measurements:* Performances on the trained IADL were assessed by a Direct Measure of Training (DMT), an observational instrument adapted from a well-validated scale. General cognitive function, everyday memory functioning, quality of life, neuropsychiatric symptoms and ADL/IADL of patients, as well as the caregiver's burden were assessed as secondary outcomes. *Results:* A statistical significant difference was found between the trained and untrained groups on the DMT immediately following the intervention. Improvements were maintained for a 3-month period. The training did not have effects on any other measures. *Conclusions:* The present study showed that it is possible for AD patients to relearn significant IADL with the ELL and SR techniques and to maintain these gains during at least 3 months. The findings of this study emphasize the importance to design robust but individualized intervention tailored on patients' particular needs.

Key words: Alzheimer's disease; Cognitive rehabilitation, Errorless learning, Spaced retrieval, Instrumental activities of daily living

Objectives

With the aging of the population, an increasing number of individuals will be affected by Alzheimer disease (AD) in the future. In addition to the impact on the patient and his family, AD has dramatic consequences for public health and its financing (Qiu et al., 2007). Since there is currently no cure for AD, it is necessary to develop interventions addressing the management of the numerous difficulties associated with the disease.

Recent systematic reviews and a meta-analysis found cognition-focused interventions to be effective to improve cognition and function (Buschert et al., 2010a; Kurz et al., 2011; Sitzer et al., 2006). Reviews of literature (Bier et al., 2006; Grandmaison & Simard, 2003) concluded that the errorless learning (ELL) and the spaced retrieval (SR) techniques, designed respectively to support the encoding of material in memory and to help the recall of newly learned material, were the most promising paradigm for training memory in AD. With ELL, errors are reduced to a minimum during learning (Baddeley & Wilson, 1994), whereas in SR, the recall of information is done by gradually increasing the delay between each correct recall (Camp et al., 1996).

Most of the previous studies on cognitive intervention in AD were designed to help patients learn or re-learn items unrelated to functional task, or not tailored on patients' particular needs. However, some studies suggested that the benefits associated with cognitive training do not transfer to untrained tasks or situations (Acevedo & Loewenstein, 2007; Kurz et al., 2011). Since the diagnostic criteria for AD involve a significant alteration in the realisation of instrumental activities of daily living (IADL) (G. M. McKhann et al., 2011), it is important to develop interventions specifically designed to improve everyday functioning in AD patients. IADL refer to adaptive tasks used by an individual to cope with his environment and involve various domestic, social, and administrative activities such as handling money and telephoning (Fricke & Unsworth, 1998). Some studies aimed at improving IADL in AD gave promising results, but for majority were not randomized

controlled trials (RCT) (Bier, Provencher et al., 2008; Dechamps et al., 2011; Lancioni et al., 2009; Thivierge et al., 2008). Nevertheless, a recent RCT conducted in early-AD patients with a goal-oriented cognitive rehabilitation approach (Clare et al., 2010) showed significant improvement on the primary outcome, a self-rated measure of performance and satisfaction. Although this finding is important, some questions remain unanswered. For instance, given that the primary outcome was not administered blindly to participants and because there was no attempt to correlate this instrument with a measure of patient's awareness of deficits, it is possible that the improvement was only the result of participants' expectations. In addition, it is unclear on which IADL tasks the patients actually improved their performances.

Our team tried to alleviate these issues in a multiple-baseline case report study using EL and SR to train IADL. We found that the performances of 2 AD patients reached 96.9% and 100.0% of success during training. The ameliorations were maintained over 5 weeks (Thivierge et al., 2008). However, there was no randomization, no control and no long-term follow-up in this study.

Therefore the main goal of the present study was to investigate the effectiveness of a goal-oriented memory rehabilitation program using EL and SR paradigms to re-learn IADL in patients with mild-to-moderate AD using a 6-month randomized controlled design and a blind assessment of the participants' performance by an objective rater.

Methods

Participants

Twenty patients were recruited from May 2008 to March 2011 at the Alzheimer Society (Quebec City Division) (n = 6), at care homes for the elderly (n = 5), using public advertisement and local papers (n = 5), at Memory Disorders Clinics (n = 3), and through

an ongoing research project ($n = 1$). The participants had to meet the following inclusion criteria: 1) diagnosis of AD (G. M. McKhann et al., 2011), confirmed by medical records, history, and results of the neuropsychological evaluation performed at screening; 2) be in mild to moderate stages of AD determined by an age- and education-adjusted MMSE (M. F. Folstein et al., 2001) score between 16 and 27 (Crum, Anthony, Bassett, & Folstein, 1993); 3) present an IADL deficit that can be re-learned with a cognitive training program; 4) psychotropics, nootropics and other medications stabilized since at least three months. Potential participants were excluded if they: 1) had any other medical disorders known to alter cerebral and/or cognitive integrity; 2) were taking any antipsychotic or other medication known to affect cognition (but low doses of benzodiazepines at bedtime only and antidepressant medications were accepted per inclusion criterion number 4); 3) had a current/past history of alcohol or drug abuse. Each participant's principal caregiver was asked to enter the study in order to gather information about the patient's symptoms and his/her own burden, and also to practice the task with the patient between the training sessions with the RA. This research was approved by local ethics committees.

Study Design

This was a block-randomized cross-over controlled study (Figure 1). This was also a single-blinded trial: the examiners of the immediate post-training and follow-up evaluations were blind to the participants' status (trained or untrained). Following screening and baseline evaluations, 5 blocks of 4 participants were formed; each patient of each block was randomized to Group 1 or Group 2. Patients of Group 1 were the first to be trained then they did not receive training for the remaining of the study. Patients of Group 2 were first on the waiting list as controls and then they received training. Each block was thus composed of 2 participants belonging to Group 1, and 2 participants belonging to Group 2.

Participants of Group 1 were first trained twice a week during four weeks on an IADL while participants of Group 2 (controls) were on the waiting list (see Figure 1). Following completion of training in Group 1 at week 5 and the immediate post-training

evaluation, all participants of each block were re-evaluated at weeks 9 and 13, thus 4 and 8 weeks after Group 1 completed its training. Group 2 started its training after the second follow-up evaluation at week 13; training followed the same modalities as those described for Group 1. All participants were re-assessed at weeks 16, 20 and 24 of the study (see Table 1).

The Disability Assessment for Dementia (DAD), a scale designed to assess functional ability in community residing individuals with dementia, supported the selection of a problematic IADL. The IADL to be trained was chosen in collaboration with the patient and his/her caregiver in order to target the patient's needs and interests. The caregiver was asked to practice the task with the patient during the 4 weeks the training took place. Immediately before the beginning of the intervention (at week 2 for caregivers of Group 1, and at week 13 for caregivers of Group 2), he/she was instructed by the research team how to use and administer the cognitive training techniques; he/she was also provided with a standard manual including information on memory systems, Alzheimer's disease, cognitive training techniques and their applications. The caregiver had to fill out a practice journal, and at the beginning of each training session, the Research Assistants (RA) looked at this practice journal with the caregiver to ensure that practices were done properly. This was also an occasion for the RA to answer the caregiver's questions about the practices.

Each session of evaluation and/or training provided by the Research team lasted 45-60 minutes. Evaluations and cognitive training were administered by RA who were all properly trained Ph.D Candidates supervised by a registered neuropsychologist (M.S).

INSERT FIGURE 1 HERE

Setting

All evaluation and training sessions were performed at the patient's home.

Material

In addition to tests manuals, the first author of the study (S.T.) conceived and made available for the 4 RA a manual detailing and explaining all the steps of the evaluations and cognitive training procedures. These manuals, together with the training and periodic monitoring of RA, ensured the standardization of procedures.

The screening evaluation included : the Mini-Mental State Examination (MMSE) (M. F. Folstein et al., 2001), the Dementia Rating Scale-2 (DRS-2) (Mattis, 2001), the California Verbal Learning Test-2 (CVLT-2) (Delis, Kramer et al., 2000), the Clock Drawing Test (CDT) – Free Drawing and Copy (Tuokko et al., 1992), the Lexical and Semantic Fluency Test (Canadian Study of Health and Aging, 1996), the Boston Naming Test (BNT) – 30 items version (Kaplan et al., 1983), the Trail Making Test (TMT) (Delis, Kaplan et al., 2000), the Digit span from the WAIS-III (Wechsler, 1997), an Evaluation of Praxis Abilities (Canadian Study of Health and Aging, 1996), and the Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) (Hamilton, 1967). The Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994) and the DAD (Gélinas & Auer, 1996a) were administered to caregivers and provided information respectively on behavioural, mood, psychotic symptoms and function (ADL and IADL) of patients. These tests and questionnaires were chosen for their good validity in regards to the diagnosis of AD as well as for their validity to measure mood, neuropsychiatric and functional symptoms in AD (see Lezak, 2004 for a thorough description). Except for the MMSE, the DRS-2, the NPI and the DAD, the (other) screening instruments were not included in statistical analyses since their principal purpose was only for the diagnosis (screening) of patients, and thus to ensure that patients were meeting the trial's inclusion criteria. This was done upon a clinical determination where the scores

were reviewed by a registered and experienced neuropsychologist (M.S.) and deemed to be consistent with mild-to-moderate AD.

The Baseline evaluation (primary outcome): As did Clare et al. (Clare et al., 2010), we used an individualized outcome measure to assess the performance on the IADL to be trained. Individualized outcomes are designed to provide an assessment in which the problem areas being measured are specific for each individual and may be set by either the client or the health professionals (Donnelly & Carswell, 2002). In this study, the performance on the IADL to be trained was assessed by a Direct Measure of Training (DMT), an observational instrument adapted from the well-validated ADL Situational Test (Skurla et al., 1988). In order to tailor the intervention to the particular needs of participants, the DMT was adapted to include some IADLs not originally part of the ADL Situational Test. The scoring of the DMT was similar to that of the original ADL Situational Test, i.e. the tasks were divided into several steps, each of them was scored by the RA according to the degree of assistance needed: 4 = (patient) completes the step independently; 3 = requires verbal prompting; 2 = requires verbal and visual prompting; 1 = requires verbal, visual and physical prompting; and 0 = is unable to complete the step. To allow comparisons between patients, the scores of the DMT were converted into percentages as described by Skurla et al. (Skurla et al., 1988).

Secondary outcomes: The everyday memory functioning was assessed using the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (Wilson, Cockburn et al., 1989), the caregiver's burden using the Zarit Burden Interview (ZBI-22) (Zarit, Reever, & Bach-Peterson, 1980), and the quality of life using the Dementia Quality of Life (DQoL) questionnaire (Brod et al., 1999). Only the self-esteem, positive and negative affects subscales of the DQoL were used in the present work, following the results of our pilot study. The DRS-2, DAD and NPI were not re-administered at baseline in order to avoid practice effects and redundancy as much as possible. Thus the scores of these measures obtained at screening were used for comparisons with the immediate post-training and

follow-up assessments. All baseline instruments were chosen on the basis of their good psychometric properties, the presence of alternate forms, and the results of the pilot study (Thivierge et al., 2008).

Post-training and follow-up evaluations: The instruments of the baseline evaluation were re-administered after the training of both groups (weeks 5 and 16 for respectively Group 1 and Group 2), and at follow-ups (weeks 9, 13, 20, 24). Parallel forms of the RBMT and DRS-2 were administered to control for practice effects (see Table 1). All tests at screening, baseline, post-training and follow-ups were administered and scored according to test manuals.

INSERT TABLE 1 HERE

Procedure: Cognitive Training

Decreasing degrees of assistance, adapted to the performance of the participant, were provided in order to reduce the production of errors during training (Errorless Learning-ELL paradigm). The four levels of assistance were: 1) the trainer carried out the task in front of the participant; 2) the trainer named each step of the task to be carried out and the participant executed each of these steps; 3) the participant named all the steps of the task and carried them out with the help of the trainer; 4) the participant carried out the task independently. To facilitate the retrieval of information, expanded delays (30 seconds, 1 minute, 2 minutes, 4 minutes and 8 minutes) were inserted between each correct realization of the task (Spaced-Retrieval-SR paradigm). When all delays (from 30 seconds to 8 minutes) within a given level of assistance were successful, the next level of assistance then started. If an incorrect performance occurred, a return to the previous time interval was made, and the previous level of assistance was restored (for example: if an error occurred

after a 4-minute delay with a level of assistance 3, the next trial was realized with a 2-minute delay at level of assistance 2). Then, at the next successful trial, the delay increased once again, but only by half of the time-delay initially planned. Except for the first session, each training session started with a delay and a degree of assistance equivalent to the last successful trial realized in the preceding session. Additional trials did not increase the length of the training session. Each participant progressed in the training at his/her own pace.

Statistical analyses

The statistical analyses were performed with the SPSS software version 18.0 for Windows. The significance level was set at $\alpha = 0.05$. Descriptive statistics (mean and standard deviation) were calculated for participant's socio-demographic characteristics, the MMSE Screening score and baseline variables. Chi-squares and t-tests for independent samples were performed in order to test for statistical differences between groups. Differences between baseline data and all other repeated measures were calculated for primary and secondary outcomes, and were analysed using a general linear mixed model (Jones & Kenward, 2003). The terms 'Treatment' (treatment or no treatment), 'period' (period 1 = post treatment 1, follow-ups 1 and 2; period 2 = post treatment 2, follow-ups 3 and 4), 'time' (1 = immediately after treatment, 2 = 1 month after treatment, 3 = 2 months after treatment) (see Figure 1) as well as combinations of these terms were entered in the model as fixed effects, 'Subject' was entered as random effect and 'Time' was entered as a repeated factor. When the results were statistically significant for comparisons between treatments or for changes within treatment over time or period, post-hoc comparisons were performed between each time measure, in order to determine when, during the study, a difference between the groups occurred. The normality and variance homogeneity assumptions of the model were verified using the Shapiro-Wilk test. These assumptions were met. The degrees of freedom of the F statistics were calculated according to the method of Kenward and Roger (Kenward & Rogers, 1997). This method produces degrees of freedom with decimal values in terms of errors of F statistics.

Results

Participant's characteristics

Ten patients per group participated in the trial. However, a participant (Group 1) abandoned the trial during the intervention phase because of his high level of anxiety, and two participants in Group 2 withdrew after baseline evaluation because 1) of the caregiver's high level of burden (first patient) and 2) dissatisfaction of the participant regarding the randomization process (second patient). Since insufficient data was available for these participants, they were excluded from the analyses.

Table 2 illustrates participants' socio-demographics and medications. At baseline, there was no significant difference between groups on socio-demographics, MMSE, DRS-2, RBMT, DAD, NPI, DQoL, ZBI-22 and DMT scores (see Tables 2 to 5). Tables 3, 4 and 5 show means and standard deviations on primary and secondary variables at baseline, post-treatment and follow-up evaluations. However, inferences and conclusions were made on the basis of the estimated marginal means.

INSERT TABLE 2 HERE

Cognitive intervention effectiveness

Seventeen participants were trained on tasks related to television (remote control (3 patients), DVD (2), and video (1)), radio or music devices functioning (4), computer functioning (email and internet research (1), game (1)), and leisure activities (Wii game (1), origami (4)) (see Table 3 for results on the DMT). Numbers of steps required to

accomplished the tasks varied from 7 to 20 in Group 1 (mean = 13.779; SD = 4.549) and from 7 to 18 in Group 2 (mean = 14.500; SD = 3.891). A *t-test* for independent samples revealed that groups were comparable on this measure ($t = -0.349$; $df = 15$; $p = 0.732$), suggesting that complexity of the trained tasks was similar for both groups. There was also no significant difference between groups on the number of practices performed by the caregiver throughout the intervention period ($t = -1.744$; $df = 7$; $p = 0.125$).

Table 6 presents the results of the general linear mixed model analysis on the outcome measures. Only the results on the primary outcome DMT were significant. The analysis revealed that the term ‘treatment’ reached statistical significance (see Table 6), indicating the superiority of the intervention over the absence of treatment. The term ‘treatment X period X time’ also reached statistical significance (see Table 6). This means that the difference found between treatment conditions (treatment or no treatment) was dependent on the period (treated first then on the waiting list i.e. post-treatment 1, follow-ups 1 and 2 VERSUS on the waiting list first and then treated i.e. post-treatment 2, follow-ups 3 and 4) and time (immediately after treatment, 1 month after treatment, two months after treatment) factors. Figure 2 reports the differences between baseline and each subsequent evaluation points for both groups. At post-treatment 1, immediately following the intervention administered to Group 1, the difference between the trained and untrained groups was statistically significant ($t = 2.811$; $df = 22.246$; $p = 0.010$). The ameliorations in Group 1 were maintained up until post-treatment 2, 3 months after the end of training.

During the time participants of Group 2 were on the waiting list, their performance on the DMT improved significantly between post-treatment 1 and follow-up 1 measures ($t = 4.536$; $df = 25.068$; $p = 0.001$). Then they remained stable on the DMT up until follow-up 2. However, as Figure 2 shows, their performance never reached the same level as that of Group 1 during that period, although the difference between the two groups was not statistically significant. The training of Group 2 started after follow-up 2. Then the within-Group 2 difference between the measures taken at follow-up 2 (before their cognitive

training) and after cognitive training reached statistical significance ($t = 4.203$; $df = 31.919$; $p = 0.001$). Patients in Group 2 maintained the level of performances reached at post-training up until the end of the study, 2 months after they had completed the cognitive training.

Effect sizes of the intervention calculated on the pre and post-treatment DMT scores were large for both groups: Group 1: $d = 1.87$ and Group 2: $d = 1.07$.

INSERT TABLES 3 to 6 AND FIGURE 2 HERE

Discussion

This trial demonstrated the effectiveness of cognitive rehabilitation to re-learn IADL in patients with mild-to-moderate AD since all patients significantly improved their performances following training compared to baseline. Moreover, a significant difference between Group 1 (trained) and Group 2 (untrained) was found at post-treatment 1, which underlines the positive effect of the cognitive intervention. The improvements of both groups were maintained, to some extent, two to three months after the end of the intervention. Post training effects had not been studied over such a long period in previous rehabilitation studies since Clare et al. (Clare et al., 2010) did not reassess the primary outcome at 6-month follow-up. This is particularly interesting considering the degenerative nature of AD.

However, there was a “spontaneous” improvement in Group 2 (still untrained at the time) between post treatment 1 and follow-up 1. Such improvement did not occur at any other time measure before training in Group 2. This “spontaneous” improvement could be

due to several causes. 1) A diffuse stimulating effect caused by the social interaction with the RA while performing pre-training evaluations could generally improve mood and cognition. However, since no change was registered on the NPI, on measures of general cognitive functioning (DRS-2) and everyday memory functioning (RBMT), this is an unlikely explanation. 2) Practice effects due to the repeated administration of the primary outcome measure could also be responsible for this amelioration (Kazdin, 2002). However, this improvement occurred after only three administrations of the DMT. In addition, as we can see in Figure 2, performances of Group 1 remained stable or slightly declined after the intervention and this, despite six additional administrations of the measure; it is thus unlikely that practice effect caused the amelioration. 3) There is also the possibility that participants in the untrained group practiced the task between evaluations to improve their scores. However, these participants and their caregivers had not yet received the information manual and the training on the utilization/application of the cognitive techniques. Therefore the practice of the task would have been similar to what they have been doing prior to the study. Since the IADL chosen for this study was based on patients' difficulties, attempts to realize the task seem insufficient to get such an improvement. 4) The participants could have positive expectation (placebo effect) that would influence their performances as it is often seen in several psychotropic/nootropic trials. Still, participants were not blind to their study status (trained or untrained) and were aware to some extent (depending on the degree of memory impairment) if they had received or not the intervention at this time of the study. Moreover, performances remained stable on other measures and between baseline and post-treatment 1, and between FU1 and FU2. It seems unlikely that placebo effect would have affected exclusively the DMT at this particular time of the study. 5) Finally, it is possible that this "spontaneous" amelioration could be due to fluctuations that are part of the disease. A qualitative analysis of cognitive fluctuations in AD described them as an enduring state shift, in the form of "good" and "bad" days (Bradshaw et al., 2004). Although it is impossible to rule out completely these or other alternatives, the latter hypothesis is the most plausible.

The training did not improve memory or general cognitive functioning as measured respectively by the RBMT and DRS-2. In addition, the global score on the DAD (ADL and IADL) did not improve after training. These findings replicate what is generally found in the literature on cognitive rehabilitation, i.e. benefits associated with cognitive training are specific to the trained material (Acevedo & Loewenstein, 2007; Cicerone et al., 2000). This emphasizes the need for cognitive interventions tailored to patients' specific difficulties.

The behavioral, mood and psychotic symptoms (per the NPI) and the caregiver's burden (per the ZBI-22) did not increase following the intervention. Thus it might be argued that the rehabilitation program was well-tolerated by the patients and caregivers, although caregivers were asked to practice with patients which could have increased their burden.

Similar to Clare et al. (Clare et al., 2010) study and to the results generally reported in pharmacological trials (Cooper et al., 2012), there was no amelioration on participant's quality of life, despite the fact that the trained task was tailored on participants' specific needs. Several reasons could explain this. Improvement on a single IADL might be insufficient to impact on quality of life. In addition, the fact that for most of the participants, performances on the DMT did not reach 100% of success could also be an explanation of why there was no change on the quality of life measure. Being able to realize 85 to 90% of a task (see Table 3) might not be enough to gain functional autonomy and thus to improve quality of life. It is also possible that participants did not integrate the realization of the trained task into their daily life, thus causing no change in the quality of life. Bier et al. (Bier, Provencher et al., 2008) demonstrated, in two AD cases, the effectiveness of learning methods such as those used in the present study, on tasks chosen for their functional relevance. However, they showed that the spontaneous implementation of the acquired skills was difficult for patients, although incentives were used to facilitate the integration of the activity in daily life. It was hypothesized that cognitive problems such as executive dysfunctions and anosognosia or apathy could be responsible for the lack of

spontaneous utilization of the task. Bier et al. (Bier, Provencher et al., 2008) suggested to incorporate the new learned activity in a fixed routine, using effective environmental cues or combining cognitive rehabilitation with a prospective memory intervention to facilitate integration in daily life.

The present intervention was proven effective with a relatively smaller number of learning sessions than the number generally reported in the literature. Indeed the mean number of sessions in a meta-analysis on cognitive training/rehabilitation in AD and mild cognitive impairment was 15 (range 5-60) (Kurz et al., 2011). Moreover, a preliminary study by our team demonstrated that the principles of the learning techniques were well understood and appropriately applied by the caregivers (Thivierge, Simard, Jean & Grandmaison, 2008). Following adequate training and supervision, the intervention could then be administered either by the caregiver or by a health professional (psychologist, physiotherapist, nurse, etc.). Given that the intervention was short and simple to administer, relatively limited in time, generally well-tolerated by the patients, and did not increase the burden of the caregivers, it would be interesting for future studies to verify if the simultaneous versus the sequential training of two or more IADL could improve the quality of life in AD patients.

The ability to realize the trained IADL declined after three months in the present study. Given that AD is a degenerative condition, booster sessions could be useful to help maintain the gains obtained with the intervention. Booster sessions held each 6 weeks after the intervention were proven to be effective for long-term maintenance of SR effects in AD (Cherry, Hawley, Jackson, & Boudreaux, 2009).

This study had some limitations. There was a small sample size which could have reduced the statistical power and prevented significant results to be found on secondary outcomes. Nevertheless, the results on the primary outcome were significant on both

within- and between-subjects analyses. It is also noteworthy that this is a completers-only analysis, since we did not include data of three participants originally involved in the study for which we had insufficient results. Each participant was trained on a different task because this study was designed to address the patient's particular difficulties. It was then impossible to assess the performance of the trainers/raters with inter-rater fidelity measures since they were not rating the same task/performance and same patient at a similar time-point in the study. This is undoubtedly a weakness of a clinical study tailored to the patients' needs. However, the raters were periodically checked to ensure that the administration procedures were standard across trainers/raters. In addition, we did not monitor the practices performed by the caregiver after the training phase. It is thus possible that the caregiver continued to practice with the patient, which could be a confounding factor in the results obtained after the intervention. However, given that there was no significant difference between groups on the number of practices realized during the intervention period, we can reasonably speculate that it did not differ largely after the intervention either. Indeed one does not expect a caregiver who did not practice regularly or for a significant amount of time during the training period to start applying the cognitive techniques everyday after the end of the intervention. Another limitation could be the restricted possibility of generalization of the present findings. Of the 87 AD patients screened for this study, only 20 met the inclusion criteria or accepted to be part of the trial. Except for the diagnosis of AD, the patients typically had no major health problems, and they also did not take antipsychotics or other medications known to affect cognition, with the exception of nootropics, low doses of benzodiazepines at bedtime and antidepressant medications, all stabilized since at least three months. Many potential participants refused to participate because of the length of the study or because of the high number of evaluations and training sessions. It is then possible that participants included in the present trial and their caregivers were healthier, less medicated and more motivated than patients and caregivers in the general population.

Despite these limitations, the present study showed that it is possible for AD patients to relearn significant IADL with the ELL and SR techniques and to maintain these

gains over at least 3 months. The findings of this study emphasize the need to design individualized intervention tailored on patients' particular needs. Future studies should monitor the spontaneous use of the new acquired skills by patients and find ways to help them overcome difficulties in reintegrating the activity in daily life. Booster sessions could also be indicated, considering the degenerative nature of the disease.

References

1. Qiu, C., D. De Ronchi, and L. Fratiglioni, *The epidemiology of the dementias: an update*. *Curr Opin Psychiatry*, 2007. **20**(4): p. 380-385.
2. Sitzer, D.I., E.W. Twamley, and D.V. Jeste, *Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature*. *Acta Psychiatr Scand*, 2006. **e**(2): p. 75-90.
3. Kurz, A.F., S. Leucht, and N.T. Lautenschlager, *The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: A systematic review of randomized controlled trials*. *Int Psychogeriatr*, 2011. **23**(9): p. 1364-1375.
4. Buschert, V., A.L. Bokde, and H. Hampel, *Cognitive intervention in Alzheimer disease*. *Nat Rev Neurol*, 2010. **6**(9): p. 509-517.
5. Grandmaison, E. and M. Simard, *A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003. **15**(2): p. 130-44.
6. Bier, N., J. Desrosiers, and L. Gagnon, *Cognitive training interventions for normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's*. *Can J Occup Ther*, 2006. **73**(1): p. 26-35.
7. Baddeley, A. and B.A. Wilson, *When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination*. *Neuropsychologia*, 1994. **32**(1): p. 53-68.
8. Camp, C.J., et al., *Memory interventions for persons with dementia*. *Appl Cogn Psychol*, 1996. **10**: p. 193-210.
9. Acevedo, A. and D.A. Loewenstein, *Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2007. **20**: p. 239-248.
10. McKhann, G.M., et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia*, 2011. **7**(3): p. 263-269.
11. Fricke, J. and C. Unsworth, *Occupational Therapists' Conceptions of Instrumental Activities of Daily Living in Relation to Evaluation and Intervention with Older Clients*. *Scand J Occup Ther*, 1998. **5**(4): p. 180-191.
12. Bier, N., et al., *New learning in dementia: Transfer and spontaneous use of learning in everyday life functioning. Two cases studies*. *Neuropsychol Rehabil*, 2008. **18**(2): p. 204-235.
13. Dechamps, A., et al., *Effects of different learning methods for instrumental activities of daily living in patients with alzheimer's dementia: A pilot study*. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011. **26**(4): p. 273-281.
14. Thivierge, S., et al., *Errorless learning and spaced retrieval techniques to relearn instrumental activities of daily living in mild Alzheimer's disease: A case report study*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008. **4**(5): p. 987-999.
15. Lancioni, G., et al., *Persons with moderate Alzheimer's disease improve activities and mood via instruction technology*. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2009. **24**(3): p. 246-257.
16. Clare, L., et al., *Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: A single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010. **18**(10): p. 928-939.

17. Folstein, M.F., et al., *Mini-Mental State Examination, User's Guide*. 2001, Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
18. Crum, R.M., et al., *Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level*. J Am Med Assoc, 1993. **269**(18): p. 2386-2391.
19. Mattis, S., *Dementia Rating Scale-2*. 2001, Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources Inc.
20. Delis, D.C., et al., *The California Verbal Learning Test - Second Edition*. 2000, New York: Psychological Corporation.
21. Tuokko, H., et al., *The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(6): p. 579-84.
22. Canadian Study of Health and Aging, *Consortium of Montreal and McGill Universities: Canadian Study of Health and Aging II - Manual of administration*. 1996. **Unpublished document**.
23. Kaplan, E.F., H. Goodglass, and S. Weintraub, *The Boston Naming Test*. 2nd ed. 1983, Boston: Kaplan & Goodglass.
24. Delis, D.C., E.F. Kaplan, and al., *Delis Kaplan Function System*. 2000: Psychological Corporation.
25. Wechsler, D., *Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition*. 1997, San Antonio: The Psychological Corporation.
26. Hamilton, M., *Development of a rating scale for primary depressive illness*. Br J Soc Clin Psychol, 1967. **6**: p. 278-296.
27. Cummings, J.L., et al., *The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. Neurology, 1994. **44**(12): p. 2308-14.
28. Gélinas, I. and S. Auer, *Functional autonomy*, in *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*, S. Gauthier, Editor. 1996, Martin Dunitz: London. p. 191-202.
29. Lezak, M.D., *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. 2004, New York: Oxford.
30. Donnelly, C. and A. Carswell, *e Can J Occup Ther*, 2002. **69**: p. 84-94.
31. Skurla, E., J.C. Rogers, and T. Sunderland, *Direct assessment of activities of daily living in Alzheimer's disease. A controlled study*. J Am Geriatr Soc, 1988. **36**(2): p. 97-103.
32. Wilson, B., et al., *The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems*. J Clin Exp Neuropsychol, 1989. **11**(6): p. 855-70.
33. Zarit, S.H., K.E. Reever, and J. Bach-Peterson, *Relatives of the impaired elderly: correlates of feeling of burden*. The Gerontologist, 1980. **20**: p. 649-655.
34. Brod, M., et al., *Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: The dementia quality of life instrument (DQoL)*. Gerontologist, 1999. **39**: p. 25.
35. Jones, B. and M.G. Kenward, *The design and analysis of cross-over trials*. Second ed. 2003, Florida: Chapman & Hall / CRC Press. 382 pages.
36. Kenward, M.G. and J.H. Rogers, *Small Sample Inference for Fixed Effects from Restricted Maximum Likelihood*. Biometrics, 1997. **53**: p. 983-997.
37. Kazdin, A.E., *Research design in clinical psychology 4th ed*. Fourth ed, ed. R. Pascal. 2002, Boston: Allyn & Bacon.

38. Bradshaw, J., et al., *Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease is qualitatively distinct*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(3): p. 382-387.
39. Cicerone, K.D., et al., *Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice*. Arch Phys Med Rehabil, 2000. **81**(12): p. 1596-615.
40. Cooper, C., et al., *Systematic Review of the Effectiveness of Pharmacologic Interventions to Improve Quality of Life and Well-being in People With Dementia*. Am J Geriatr Psychiatry, 2012.
41. Cherry, K.E., et al., *Booster sessions enhance the long-term effectiveness of spaced retrieval in older adults with probable Alzheimer's disease*. Behav Modif, 2009. **33**(3): p. 295-313.

Tables

TABLE 1. Tests Administered at All Evaluations Points.

	Screening	Baseline	Post-treatment 1	Follow-up 1	Follow-up 2	Post-treatment 2	Follow-up 3	Follow-up 4
	Week 1	Week 2	Week 5	Week 9	Week 13	Week 16	Week 20	Week 24
MMSE	X							
DRS-2	X ¹			X ²			X ¹	
CVLT-2	X							
CDT	X							
Lexical and Semantic Fluency Test	X							
BNT	X							
TMT	X							
Digit span	X							
Praxis	X							
Ham-D	X							
NPI	X		X	X	X	X	X	X
DAD	X		X	X	X	X	X	X
DMT		X	X	X	X	X	X	X
RBMT		X ¹	X ²	X ³	X ⁴	X ¹	X ²	X ³
DQoL		X	X	X	X	X	X	X
ZBI		X	X	X	X	X	X	X

Numbers 1-4 represent the parallel forms of the test administered.

Abbreviations: MMSE, Mini-Mental State-Examination; DRS-2, Dementia Rating Scale–Second Edition; CVLT-2, California Verbal Learning Test – Second Edition; CDT, Clock Drawing Test; BNT, Boston Naming Test; TMT, Trail Making Test; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; NPI, Neuropsychiatric Inventory; DAD, Disability Assessment for Dementia; DMT, Direct Measure of Training; RBMT, Rivermead Behavioural Memory Test; DQoL, Dementia Quality of Life; ZBI-22, Zarit Burden Interview-22 items.

TABLE 2. Participants' Socio-Demographics, MMSE at baseline, and Medications.

Variables	Group 1 N= 9	Group 2 N= 8	p-value
Age (mean and SD in years)	80,00 (6,14)	80,00 (4,90)	1,000 ^a
Education (mean and SD in years)	10,67 (3,91)	12,00 (3,85)	0,490 ^a
Gender (% female)	66,7%	75%	0,707 ^b
Mini-Mental State Examination (mean and SD)	21,56 (2,51)	22,13 (2,36)	0,638 ^a
Medication (n of patients)			
<u>Nootropics and psychotropics :</u>	12	8	
Donepezil	3	1	
Rivastigmine	1	1	
Galantamine	3	2	
Memantine	2	0	
Benzodiazepine	2	1	
Antidepressants	1	3	
<u>Other medications :</u>	26	26	
5-alpha-reductase inhibitors	0	1	
Acetylsalicylic acid	7	4	n/a
Analgesics	1	0	
Anti-diabetics	2	1	
Antihypertensive	5	5	
Antimetabolite	0	1	
Alpha-1 receptor antagonists	1	1	
Bisphosphonates	1	4	
Gaba-analogue	1	0	
Proton-pump inhibitor	2	1	
Nitrates	1	1	
Statins	4	4	
Thyroid hormone supplement	1	2	

^a T-tests for independent samples with 15 degrees of freedom

^b Pearson Chi-Square with 1 degree of freedom

Note. n/a = not applicable

TABLE 3. Means and Standard Deviations of Primary Outcomes at Baseline, Post-treatments and Follow-Ups

Evaluation points / Measures	DMT (%)	
	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)
Baseline	74,80 (7,83)	69,96 (12,92)
Post-treatment of Group 1	89,93 (8,30)	68,02 (13,89)
Follow-up 1	86,77 (10,95)	81,12 (8,72)
Follow-up 2	86,78 (11,93)	77,40 (13,58)
Post-treatment of Group 2	85,31 (12,50)	88,82 (6,72)
Follow-up 3	83,26 (11,39)	90,47 (5,33)
Follow-up 4	83,79 (10,34)	88,35 (9,30)

TABLE 4. Means and Standard Deviations of Secondary Outcomes Administered to the Patients at Baseline, Post-treatments and Follow-Ups.

Evaluation points / Measures	RBMT (raw score)		DQoL (raw score of the self-esteem and positive / negative affects subscales)		DRS-2 (Z score- total)	
	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)
Baseline	26,22 (14,40)	19,19 (8,57)	79,67 (10,50)	81,00 (11,86)	-2,41 (0,37)	-2,25 (0,39)
Post-treatment of Group 1	23,17 (14,22)	20,06 (11,78)	79,11 (9,24)	80,25 (4,83)	n/a	n/a
Follow-up 1	23,61 (15,51)	22,64 (8,91)	75,67 (10,15)	81,43 (5,91)	-2,48 (0,34)	-2,33 (0,39)
Follow-up 2	23,72 (19,47)	26,57 (12,31)	76,00 (9,96)	80,71 (5,25)	n/a	n/a
Post-treatment of Group 2	24,83 (16,44)	25,07 (10,15)	77,78 (10,05)	78,29 (8,34)	n/a	n/a
Follow-up 3	20,93 (11,74)	25,21 (12,61)	76,86 (8,23)	79,71 (4,99)	-2,29 (0,76)	-2,33 (0,51)
Follow-up 4	23,83 (13,76)	21,86 (9,57)	75,00 (11,10)	77,00 (4,08)	n/a	n/a

Abbreviations: RBMT, Rivermead Behavioural Memory Test; DQoL, Dementia Quality of Life; DRS-2, Dementia Rating Scale–Second Edition

TABLE 5. Means and Standard Deviations of Secondary Outcomes Administered to the Caregiver at Baseline, Post-treatments and Follow-Ups.

Evaluation points / Measures	DAD (%)		NPI (raw score)		ZBI-22 items (raw score)	
	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)	Group 1 Mean (SD)	Group 2 Mean (SD)
Baseline	59,26 (19,73)	60,34 (11,15)	10,29 (9,62)	9,63 (9,59)	25,43 (19,87)	20,63 (13,88)
Post-treatment of Group 1	55,56 (20,97)	52,54 (7,81)	15,71 (16,94)	11,38 (16,12)	25,00 (17,24)	26,63 (7,56)
Follow-up 1	52,46 (29,85)	58,05 (8,77)	13,14 (14,33)	5,43 (5,97)	25,14 (18,34)	20,86 (7,45)
Follow-up 2	55,88 (26,45)	54,43 (9,25)	22,25 (19,96)	6,86 (11,87)	23,25 (19,43)	20,14 (10,82)
Post-treatment of Group 2	48,19 (21,78)	60,33 (9,01)	13,00 (5,10)	6,71 (8,52)	24,57 (15,60)	23,57 (8,92)
Follow-up 3	47,90 (14,67)	60,20 (6,65)	18,50 (14,55)	5,50 (5,01)	31,25 (23,70)	18,67 (7,23)
Follow-up 4	54,85 (15,46)	58,42 (12,36)	10,50 (5,20)	8,29 (9,00)	21,75 (23,30)	19,43 (10,37)

Abbreviations: DAD, Disability Assessment for Dementia; NPI, Neuropsychiatric Inventory; ZBI-22, Zarit Burden Interview-22 items

TABLE 6. Results of the General Linear Mixed Model Analysis for Primary and Secondary Outcomes.

Source / Measures	DMT			RBMT			DQoL			DRS-2		
	df num/den	F	<i>p</i>	df num/den	F	<i>p</i>	df num/den	F	<i>p</i>	df num/den	F	<i>p</i>
Period	1 / 13,296	22,795	0,001	1/6,814	0,013	0,913	1/13,276	0,329	0,576	1/11,147	0,603	0,454
Treatment	1 / 13,296	81,363	0,001	1/6,814	0,170	0,693	1/13,276	4,469	0,054	1/11,147	0,603	0,454
Time	2 / 26,327	1,346	0,278	2/26,864	0,070	0,933	2/24,203	4,054	0,150		n/a	
Period * Treatment	1 / 15,004	0,012	0,913	1/13,769	3,786	0,072	1/15,871	0,046	0,902	1/12,640	0,310	0,587
Period * Time	2 / 26,158	6,209	0,006	2/26,864	2,741	0,083	2/24,168	0,156	0,856		n/a	
Treatment * Time	2 / 26,158	1,308	0,287	2/26,864	1,530	0,235	2/24,168	0,530	0,595		n/a	
Period* Treatment * Time	2 / 26,327	9,050	0,001	2/26,864	0,331	0,071	2/24,203	0,010	0,990		n/a	

Source / Measures	DAD			NPI			ZBI-22 items		
	df num/den	F	<i>p</i>	df num/den	F	<i>p</i>	df num/den	F	<i>p</i>
Period	1/15,517	0,295	0,594	1/17,996	0,188	0,670	1/10,328	1,514	0,246
Treatment	1/15,517	1,583	0,227	1/17,996	0,031	0,862	1/10,328	0,111	0,746
Time	2/20,926	0,585	0,566	2/16,301	1,510	0,250	2/19,834	2,096	0,149
Period * Treatment	1/13,393	0,003	0,956	1/12,151	4,652	0,052	1/11,607	0,253	0,624
Period * Time	2/20,813	1,082	0,357	2/16,307	1,153	0,340	2/19,217	0,505	0,611
Treatment * Time	2/20,813	3,042	0,069	2/16,307	0,715	0,504	2/19,217	0,437	0,652
Period* Treatment * Time	2/20,926	0,570	0,574	2/16,301	0,924	0,417	2/19,834	2,064	0,153

Abbreviations: df, degrees of freedom; num, numerator; den, denominator; DMT, Direct Measure of Training; RBMT, Rivermead Behavioural Memory Test; DQoL, Dementia Quality of Life; DRS-2, Dementia Rating Scale–Second Edition; DAD, Disability Assessment for Dementia; NPI, Neuropsychiatric Inventory; ZBI-22, Zarit Burden Interview-22 items

Figures

FIGURE 1. Study Design Illustrated with a Randomization Block.

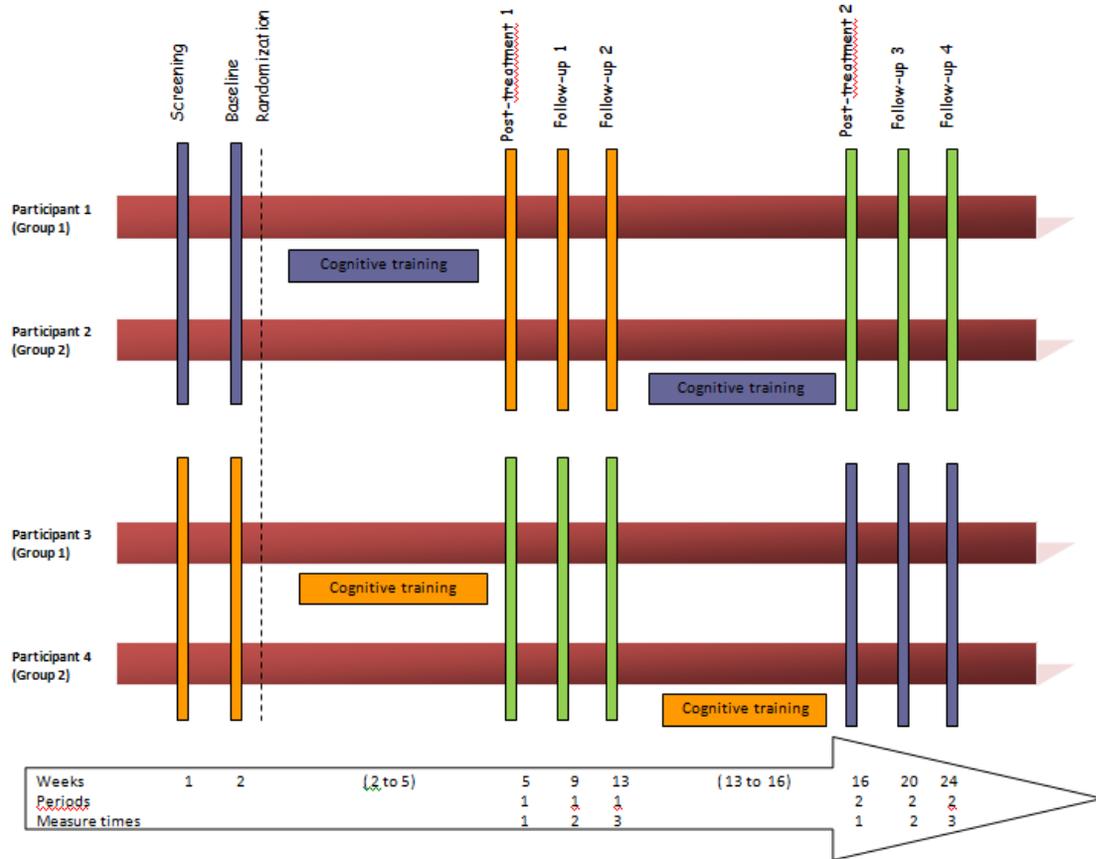
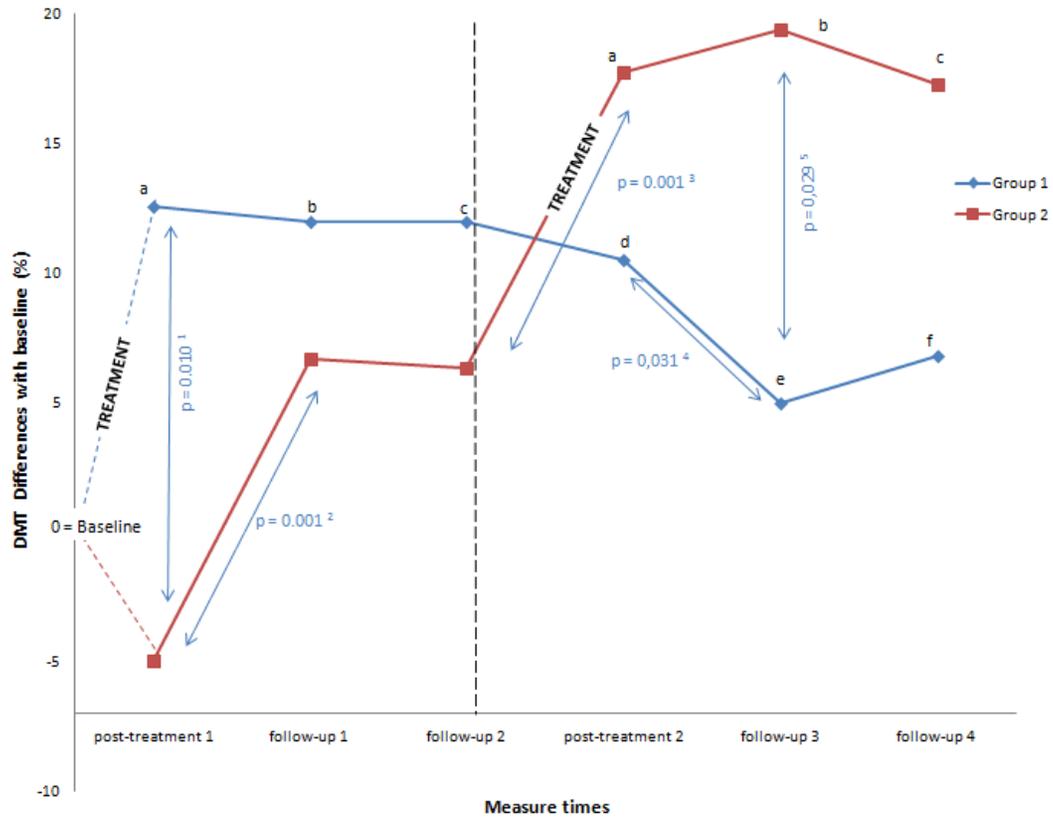


FIGURE 2. Performances at Each Time Measure Compared with Baseline Performances.



Note : ^{a-f} = Weeks after treatment; ^a = Immediately after treatment; ^b = 4 weeks after treatment; ^c = 8 weeks after treatment; ^d = 12 weeks after treatment; ^e = 16 weeks after treatment; ^f = 20 weeks after treatment; ¹ : $t = 2.811$, $df = 22.246$; ² : $t = 4.536$, $df = 25.068$; ³ : $t = 4.203$, $df = 31.919$; ⁴ : $t = 2.279$, $df = 26.084$; ⁵ : $t = 2.323$, $df = 21.299$

CHAPITRE V : DISCUSSION GÉNÉRALE

Le but de la présente thèse était de développer, appliquer et évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation cognitive dont les prémisses théoriques sont basées sur le modèle «*Adaptive Control of Thought (ACT)*» (Anderson, 1987, 2000). L'intervention à l'étude mettait en oeuvre les paradigmes d'apprentissage sans erreur (ASE) et de rappel espacé (RE). Le programme visait le réapprentissage d'activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) par le biais d'une intervention ciblant spécifiquement les difficultés éprouvées par des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). Cet objectif a été abordé par le biais de trois étapes distinctes, chacune faisant l'objet d'un article. Ces trois articles seront d'abord résumés, puis suivra une discussion sur des pistes de recherches futures ainsi que sur les implications théoriques découlant des résultats obtenus.

Le premier objectif spécifique de la présente thèse était de vérifier l'état de la littérature sur l'entraînement de la mémoire dans la MA de manière à cerner quelles sont les techniques d'entraînement possédant le plus grand potentiel d'efficacité pour une application dans la vie de tous les jours. Cette recension des écrits visait également à faire le point sur les connaissances théoriques actuelles en réadaptation cognitive, afin d'ancrer l'intervention dans un rationnel théorique cohérent et éprouvé. Le premier article a donc tenté de répondre à ces questions sous la forme d'une recension critique de la littérature.

Résumé du premier article

Les études recensées dans cette synthèse critique, intitulée « Synthèse critique sur l'apprentissage sans erreur et le rappel espacé dans la maladie d'Alzheimer » (voir le chapitre II), couvraient la période de 1982 à 2010. L'efficacité générale de l'entraînement de la mémoire dans la MA a tout d'abord été démontrée, à l'aide d'articles synthèse publiés sur le sujet (Clare et al., 2003; Grandmaison & Simard, 2003; Sitzler et al., 2006). Il ressort de ces publications que les chercheurs dans le domaine doivent augmenter la puissance statistique des études afin d'être en mesure de détecter les effets anticipés des programmes

d'intervention. Ensuite, les devis des études devraient privilégier des stratégies de restauration plutôt que des stratégies de compensation et cibler l'amélioration du fonctionnement dans la vie quotidienne des patients. Des instruments évaluant spécifiquement les composantes entraînées, tels que des instruments basés sur la performance, devraient davantage être utilisés. Enfin, l'application de techniques d'entraînement déjà bien reconnues à des programmes de réadaptation répondant spécifiquement aux besoins des patients avec MA est une avenue qui devrait être davantage explorée dans le futur.

Les résultats des études portant sur deux techniques, l'ASE et le RE, ont ensuite été présentés plus spécifiquement. Parmi les 18 études répertoriées dans une synthèse critique de la littérature, les cinq proposant un programme d'entraînement utilisant l'ASE et le RE en combinaison ont obtenu les meilleurs résultats (Grandmaison & Simard, 2003). De plus, une autre recension des écrits identifie également ces mêmes techniques comme étant deux des trois techniques à privilégier pour les interventions chez les patients atteints de MA (Bier et al., 2006).

La littérature suggère que les bénéfices obtenus à l'aide de l'entraînement cognitif se généralisent peu dans la MA (Acevedo & Loewenstein, 2007; Bier, Provencher et al., 2008; Bier, Van der Linden et al., 2008; Cicerone et al., 2000; da Silva & Sunderland, 2010; Davis et al., 2001), ce qui pourrait grandement limiter les applications de l'entraînement dans les activités de la vie quotidienne (AVQ). Dans cette perspective, une attention particulière a été posée sur les interventions ciblant la réalisation des AIVQ. Les auteurs ayant mis au point ces interventions se sont majoritairement appuyés sur la relative préservation de la mémoire procédurale (Sabe et al., 1995; van Halteren-van Tilborg, Scherder, & Hulstijn, 2007). Des études suggèrent que l'apprentissage procédural impliquerait une collaboration entre plusieurs systèmes de mémoire (Anderson, 2000; Baddeley & Wilson, 1994; Beaunieux et al., 2006; Hubert et al., 2007). Selon le modèle ACT (Anderson, 1987, 2000), apprendre une nouvelle habileté se ferait en trois étapes

qualitativement distinctes: la phase cognitive, la phase associative, et la phase autonome. Puisqu'il y a une forte implication de la mémoire épisodique dans la première phase de l'apprentissage procédural et que cette fonction est touchée rapidement et sévèrement en début de MA, l'apprentissage procédural pourrait être plus difficile pour ces personnes. Des techniques telles que l'ASE et le RE pourraient peut-être faciliter le cheminement dans les premières phases de l'apprentissage procédural, puisque ces techniques servent à restaurer ou supporter, respectivement, l'encodage et la récupération en mémoire épisodique.

Enfin, le premier article de la thèse présentait également des considérations théoriques sur les mécanismes sous-tendant possiblement le succès d'un entraînement de la mémoire par le biais de l'ASE et du RE. Il n'existe pas à ce jour de consensus sur ces mécanismes cognitifs. D'autres études à ce niveau seront nécessaires dans les prochaines années.

Bien que cette recension critique de la littérature n'ait pas la robustesse statistique qu'aurait apporté une méta-analyse, cet article a tout de même permis de : 1- Identifier des problématiques présentes dans les phases légère à modérée de la MA qui pourraient potentiellement bénéficier d'un programme de réadaptation cognitive (AIVQ); 2- Identifier un modèle théorique pouvant fournir les bases à un programme de réadaptation cognitive des AIVQ dans la MA; et 3- Identifier les techniques d'entraînement cognitif de la mémoire ayant déjà démontré des résultats prometteurs et pouvant s'appliquer à la réadaptation des AIVQ tout en permettant d'adhérer au modèle théorique ACT de Anderson. Cependant, avant d'entreprendre une étude randomisée et contrôlée, il fallait d'abord s'assurer de la faisabilité, la tolérabilité, et l'efficacité préliminaire du programme d'entraînement mis au point. Le deuxième article de la thèse (voir chapitre III) a donc fourni des éléments de réponse à ces objectifs.

Résumé du deuxième article

À la lumière des constats effectués à l'aide de la synthèse critique de la littérature, une étude de cas à niveaux de base multiples portant sur la faisabilité et la tolérabilité d'un protocole de réadaptation cognitive centré sur les besoins des patients atteints de MA a été réalisée. Cette étude a fait l'objet de l'article 2 (voir le chapitre III) intitulé « *Errorless learning and spaced retrieval techniques to relearn activities of daily living in mild Alzheimer's disease: A case report study* ». L'intervention mise au point visait à réapprendre à des patients atteints de la MA une AIVQ, et ce à l'aide des paradigmes d'ASE et de RE. Deux individus répondant aux critères de la MA ont pris part à ce programme d'entraînement. La performance sur la tâche entraînée, le niveau de qualité de vie, le fonctionnement de la mémoire et le fonctionnement cognitif général étaient les variables à l'étude.

Les participants ont reçu des entraînements portant sur l'utilisation de la boîte vocale et la gestion des messages d'un répondeur. Les deux participants ont obtenu des améliorations importantes sur les tâches entraînées, et ces améliorations se sont maintenues sur une période de cinq semaines. L'intervention n'a eu aucun effet sur les autres mesures à l'étude. Les deux participants ont bien toléré le programme d'entraînement. Ils ont assisté à toutes les rencontres d'évaluation et d'entraînement, et n'ont pas démontré de signes de fatigue, d'anxiété ou de détresse. Les proches n'ont pas noté d'augmentation au plan des symptômes neuropsychiatriques. Enfin, les proches ont bien compris les techniques d'entraînement et n'ont pas rapporté une augmentation de leur fardeau (selon l'entrevue du fardeau de l'aidant de Zarit) ou mentionné que l'étude était trop exigeante.

Les résultats de cette étude préliminaire ont toutefois mené à des constats qui ont permis d'améliorer la méthodologie de l'étude randomisée contrôlée qui était alors en préparation. Aucune amélioration du score de qualité de vie, tel que mesuré par le Dementia Quality of Life (DQoL) (Brod et al., 1999), n'a été observée lors de l'étude préliminaire, ce qui était contraire à l'hypothèse de départ. Il a été avancé que cette absence

d'amélioration pouvait être due à un manque de sensibilité de l'instrument au plan des bénéfices spécifiques pouvant être obtenus par une intervention de réadaptation cognitive, au faible nombre de participant, ou à l'absence d'un groupe contrôle. Puisque nous n'avons pas trouvé d'instrument répondant mieux à nos besoins que le DQoL, nous avons décidé de le conserver comme mesure de qualité de vie. Cependant, nous avons décidé d'exclure dans les analyses statistiques deux sous-échelles que nous avons jugé moins en lien avec les bénéfices attendus de la présente étude, c'est-à-dire les sous-échelles esthétisme et sentiment d'appartenance.

L'étude préliminaire nous a également permis de soulever quelques points dont il a fallu tenir compte afin d'augmenter l'efficacité de l'intervention. Puisque le rationnel de l'intervention proposée repose sur une certaine préservation de la mémoire procédurale, une attention particulière devait être portée sur le choix des tâches à entraîner. L'étude préliminaire nous a également permis de mettre à l'épreuve deux types de mesure directe de l'entraînement (MDE). L'expérience de différents systèmes de cotation nous a permis de constater que l'instrument de mesure inspiré de l'*ADL Situational Test* (Skurla et al., 1988) et du *Kitchen Task Assessment (KTA)* (Baum & Edwards, 1993) reflétait mieux l'étendue des changements pouvant survenir entre un échec et une réussite. Ce type de mesure a donc été privilégié dans l'étude randomisée contrôlée.

Même si le devis expérimental de l'étude de cas à niveaux de base multiples est généralement reconnu comme étant le plus robuste parmi les études à cas unique (Levine & Downey-Lamb, 2005), il n'en demeure pas moins que ce type de devis est peu utile pour identifier les facteurs pouvant modérer ou interagir avec les effets de l'intervention. De plus, ce type d'étude permet peu de généralisation des résultats (Kazdin, 2002). Dans cette étude, toutes les étapes de la recherche ont été réalisées par la même personne, ce qui a pu introduire un biais de l'expérimentateur. L'étude randomisée contrôlée présentée dans le troisième article visait à vérifier de manière plus rigoureuse l'efficacité du programme d'entraînement cognitif. En dépit de ces faiblesses, il demeure que cette première étude a

permis de vérifier la faisabilité et la tolérabilité de l'intervention proposée, ainsi que d'attester de son efficacité préliminaire.

Résumé du troisième article

Considérant la littérature portant sur le sujet et les résultats de l'étude préliminaire, une étude randomisée et contrôlée visant à évaluer l'efficacité d'un programme de réadaptation de la mémoire dans le réapprentissage d'AIVQ chez des patients atteints de la MA dans les stades léger à modéré a été conçue. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un troisième article intitulé « *A randomized cross-over controlled study on cognitive rehabilitation of instrumental activities of daily living in Alzheimer's disease* » (voir le chapitre IV).

Dans cette étude, 20 participants ont été répartis aléatoirement dans deux groupes. L'ensemble du protocole se déroulait sur une période de six mois, et comprenait une évaluation neuropsychologique initiale, une évaluation du niveau de base, huit rencontres échelonnées sur quatre semaines, deux évaluations post-traitement (Groupe 1 et Groupe 2) ainsi que quatre rencontres de suivi aux semaines 9, 13, 20 et 24 de l'étude. Cette étude a été réalisée en simple aveugle. Les variables dépendantes à l'étude étaient la performance sur la tâche entraînée, la réalisation des AVQ, le fonctionnement cognitif général, le fonctionnement de la mémoire, la qualité de vie, les symptômes neuropsychiatriques, ainsi que le fardeau de l'aidant.

Trois participants ont abandonné l'étude. Puisque les données étaient insuffisantes pour ces participants, ils ont été exclus des analyses. Les résultats obtenus montrent, suivant la période d'entraînement, une amélioration significative de la performance sur la tâche entraînée pour tous les participants. De plus, on retrouve une différence significative entre le groupe 1 (entraîné) et le groupe 2 (non entraîné) à la première évaluation post-traitement. Les améliorations obtenues par le biais de l'intervention se sont maintenues pour chacun

des deux groupes jusqu'à deux à trois mois après la fin de l'entraînement. Une amélioration « spontanée » est toutefois survenue chez le groupe 2, qui était alors non entraîné, entre les évaluations de post-traitement 1 et du premier suivi. Une telle amélioration, sans entraînement au préalable, n'est survenue à aucun autre temps de mesure. Bien qu'il ne soit pas possible d'éliminer complètement d'autres explications, l'hypothèse la plus plausible pour expliquer ce résultat inattendu consiste en la présence de fluctuations cognitives qui seraient caractéristiques de la MA (Bradshaw et al., 2004).

L'intervention n'a pas eu d'effet sur la réalisation de l'ensemble des AVQ, ainsi que sur le fonctionnement de la mémoire dans la vie quotidienne et le fonctionnement cognitif général, ce qui est congruent avec ce qui est généralement retrouvé dans la littérature sur le sujet (Acevedo & Loewenstein, 2007; Bier, Provencher et al., 2008; Bier, Van der Linden et al., 2008; da Silva & Sunderland, 2010). Les scores sur les échelles de symptômes neuropsychiatriques ainsi que du fardeau de l'aidant n'ont pas augmenté de façon significative, suggérant que l'intervention a été en général bien tolérée par le patient et son proche.

Enfin, aucune amélioration sur l'échelle de qualité de vie n'a été relevée suite à l'intervention, malgré le fait que celle-ci soit centrée spécifiquement sur les besoins exprimés par le patient et son proche. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer ce résultat. Il est possible qu'une amélioration sur une seule AIVQ soit insuffisante pour avoir un impact réel sur le niveau de qualité de vie de la personne. De plus, le fait que la performance sur la MDE n'ait pas atteint un résultat parfait (100%) pour la majorité des participants pourrait expliquer l'absence de changement sur le DQoL. Il est également possible, tel qu'avancé par Bier et ses collègues (2008) que les participants n'aient pas su intégrer leur nouvelle habileté dans leur vie de tous les jours, en raison de la présence d'autres problèmes cognitifs tels que des difficultés exécutives, des symptômes d'anosognosie et/ou d'apathie.

Malgré de nombreux efforts au plan du recrutement, la petite taille d'échantillon de cette étude est sans contredit l'une de ses limites. Il est également important de noter que les analyses effectuées sont basées uniquement sur les participants ayant complété l'étude. Puisque l'entraînement était individualisé, il nous a été impossible d'effectuer des analyses de fidélité inter-juges sur la MDE. Les pratiques réalisées par le proche après la phase d'intervention n'ont pas été dénombrées, ce qui pourrait être un facteur confondant dans l'analyse des résultats. Enfin, des critères d'inclusion / d'exclusion assez stricts ont pu restreindre la possibilité de généraliser les résultats obtenus. En dépit des limites de cette étude, il ressort néanmoins que l'intervention proposée dispose d'une efficacité démontrée, qu'elle est généralement bien tolérée par les patients et leur proche, et qu'elle est relativement simple à administrer.

Quelques considérations peuvent être ajoutées à ces résumés des trois articles.

Concordance des résultats avec d'autres études

Il est tout d'abord intéressant de noter que ces résultats sont cohérents avec les récentes études de réadaptation cognitive présentées dans le chapitre I (voir ce chapitre pour une description détaillée de ces études).

Les résultats présentés dans les chapitres III et IV sont en accord avec ceux retrouvés dans l'étude de Clare et ses collaborateurs (2010), dans laquelle les auteurs rapportent des résultats positifs prenant la forme d'une amélioration au plan de l'auto-évaluation par les patients de leur niveau de performance et de satisfaction sur des buts qu'ils s'étaient individuellement fixés. Tout comme la mesure centrée sur la performance présentée dans le chapitre IV (la MDE), Clare et ses collaborateurs ont utilisé un instrument permettant d'évaluer directement l'objet de l'intervention (la réalisation des buts personnels

de chacun des patients). Les scores obtenus par le biais de cette mesure étaient toutefois très subjectifs, puisqu'il s'agissait d'une évaluation réalisée par les patients eux-mêmes. Bien que les modifications apportées aux instruments dont elle découle aient pu modifier quelque peu ses qualités psychométriques, la MDE mise au point pour l'étude du chapitre IV offre l'avantage d'être une mesure objective obtenue par un évaluateur indépendant et qualifié.

À l'instar des résultats retrouvés dans la présente étude, les travaux de Dechamps et ses collègues (2011) démontrent qu'il est possible de mettre au point des interventions individualisées ayant pour but le réapprentissage d'AIVQ à l'aide de techniques visant la réduction des erreurs. Ces auteurs ont également mis au point une mesure directe de l'entraînement qui a permis une évaluation objective et ciblée de la performance sur la tâche entraînée. Ils n'ont toutefois pas mesuré l'impact de l'entraînement sur le fonctionnement cognitif ni sur la réalisation d'autres AIVQ. L'étude faisant l'objet de la présente thèse dispose également d'une plus grande robustesse méthodologique que celle de Dechamps, avec un devis randomisé contrôlé en simple aveugle.

Kurz et ses collaborateurs (2012) ont obtenu peu de résultats significatifs dans un essai randomisé contrôlé multicentrique portant sur une intervention combinant des aspects de réadaptation cognitive et de psychothérapie. Les auteurs mentionnent dans leur discussion la possibilité que l'absence de mesure évaluant directement l'objet de l'entraînement, telles que celles retrouvées dans l'étude du chapitre IV, l'étude de Clare et al. (2010), et l'étude de Dechamps et al. (2011), puisse expliquer ces résultats. Les résultats de Kurz et al. concordent toutefois avec l'étude du chapitre IV, c'est-à-dire que les bénéfices obtenus par le biais de l'entraînement ne se sont pas généralisés à l'ensemble des AVQ.

La réadaptation cognitive et la qualité de vie

Contrairement à ce qui a été formulé dans l'une de nos hypothèses de départ, ni l'étude de cas, ni l'étude randomisée contrôlée n'ont permis d'objectiver une amélioration au plan de la qualité de vie des personnes atteintes telle que mesurée par le DQoL (Brod et al., 1999). Pour expliquer ce résultat négatif, il a été entre autres postulé que l'amélioration d'une seule AIVQ chez les patients était peut-être insuffisante pour mener à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie. Dechamps et ses collaborateurs (2011) ont démontré qu'il était possible de réapprendre consécutivement plusieurs AIVQ à des patients atteints de MA. Puisque les auteurs n'ont pas inclus de mesure de qualité de vie dans leur étude, il est toutefois impossible de connaître l'impact de ces apprentissages multiples sur cet aspect. De tels types de mesure devraient systématiquement faire partie des protocoles de recherche développés dans le domaine de la réadaptation cognitive, puisque la présence ou l'absence de changements au plan de la qualité de vie est au cœur même de la pertinence de ce type d'intervention.

Il est également intéressant de noter que d'autres études d'intervention individualisée ont obtenu des améliorations sur des mesures de satisfaction administrées au participant. Suite à l'entraînement de la mémoire, on demandait aux participants de se prononcer sur la satisfaction éprouvée au sujet de leur mémoire, (L. Jean et al., 2010) ou de leur performance sur des buts qu'ils s'étaient fixés en début d'intervention (Clare et al., 2010). Ce concept de satisfaction, probablement plus spécifique à l'objet de l'intervention que la qualité de vie, pourrait se montrer davantage sensible à une intervention telle que celle proposée dans le présent travail. Des évaluations de ce type pourraient être réalisées dans le futur en concomitance avec des évaluations de la qualité de vie.

Enfin, dans l'étude randomisée contrôlée de Kurz et ses collaborateurs (2012), une tendance (non significative) allant dans le sens d'une amélioration de la qualité de vie chez les personnes ayant reçu l'intervention à l'étude a été notée. L'instrument de mesure utilisée était le *Quality of Life in Dementia* (DEMQOL) (Smith et al., 2005). Puisque cet

instrument a déjà démontré une sensibilité au changement de la qualité de vie suite à une intervention comprenant des aspects de réadaptation cognitive, il pourrait s'avérer une avenue d'évaluation intéressante pour les prochaines études dans le domaine.

Utilisation des données et intérêt des analyses statistiques descriptives

Bien que le devis expérimental randomisé contrôlé et les analyses intra et inter-groupes générées par le modèle statistique général linéaire mixte font parties des grandes forces de l'étude présentée dans le chapitre IV, il n'en demeure pas moins que d'autres types d'analyses, plus descriptives, auraient pu révéler des renseignements précieux sur les caractéristiques de l'apprentissage.

Ainsi, des courbes d'apprentissage individualisées pourraient permettre de bien voir l'évolution de chacun des patients dans le temps, et de mettre en lumière par exemple la présence d'un plafonnement indiquant que des séances d'apprentissage supplémentaires pourraient s'avérer inutiles. De plus, l'analyse statistique effectuée ne permet pas d'observer le cheminement des participants à travers les différents niveaux d'assistance (ASE) et de délais (RE). Cette information pourrait donner lieu à des ajustements au plan de l'application des techniques, par exemple en permettant l'ajout de degrés d'assistance ou de délais intermédiaires dans le cas où le cheminement de plusieurs participants stagne à un degré d'assistance ou à un délai donné. Enfin, tel que proposé par Clare & Jones (2008) et Middleton et Scharwatz (2012), il serait intéressant dans une prochaine étude d'assurer le suivi des taux d'erreurs, entre autres pour être en mesure de se prononcer sur l'efficacité de l'intervention en ce qui a trait à la réduction des erreurs.

De prochaines études devraient également s'attarder davantage aux effets de certaines caractéristiques propres aux participants. Ainsi, le profil des participants ayant le mieux ou le moins bien répondu à l'intervention permettrait de mieux circonscrire la

clientèle cible de l'intervention, et éviterait que des personnes déjà vulnérables s'impliquent et fournissent des efforts dans une entreprise qui a peu de chances de réussite. Il serait par exemple intéressant de voir l'effet de la sévérité de la maladie sur l'efficacité de l'intervention.

Symptômes psychologiques et comportementaux dans la démence

La présence ou l'absence de symptômes psychologiques et comportementaux est un autre facteur dont l'analyse pourrait fournir de précieuses informations. Les symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) dans la démence sont présents chez 90 à 98% des patients avec la MA (voir Brunelle-Hamann, Simard, & Thivierge, 2013 pour une revue). Jusqu'à présent, les études sur l'entraînement cognitif se sont généralement peu intéressées aux effets de l'intervention sur ce type de symptômes. Or, les SPC peuvent jouer un rôle important dans le succès ou l'échec du programme à l'étude. Une revue systématique visant à évaluer les effets de l'entraînement cognitif sur les SPC chez les patients avec MA a permis d'identifier 12 études randomisées contrôles ayant pris en compte ce type de mesure (Brunelle-Hamann et al., 2013). Aucune étude n'a rapporté d'effets indésirables suite à un entraînement cognitif. Cinq articles ont rapporté une réduction des symptômes dépressifs (réduction moyenne de 9.5%), et/ou anxieux (réduction moyenne de 10,2%) et/ou d'apathie (réduction moyenne de 11%) (Lapre, Postal, Bourdel-Marchasson, Boisson, & Mathey, 2012; Maci et al., 2012; Niu, Tan, Guan, Zhang, & Wang, 2010; Olazaran et al., 2004; Onor et al., 2007). Trois études n'ont dénoté aucun changement (Davis et al., 2001; Kurz et al., 2012; Onder et al., 2005), alors que quatre autres ont mis en lumière une amélioration non significative des symptômes de dépression (Buschert et al., 2011; Loewenstein et al., 2004), anxieux (Clare et al., 2010) et d'apathie / irritabilité (Chapman, Weiner, Rackley, Hynan, & Zientz, 2004). Seulement quatre des 12 études ont évalué l'ensemble des troubles psycho-comportementaux (Kurz et al., 2012; Niu et al., 2010; Olazaran et al., 2004; Onder et al., 2005). Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que l'entraînement cognitif ne produit pas de dégradation des SPC et peut même améliorer certains SPC chez des patients atteints de MA, spécialement ceux reliés à l'humeur et à la motivation.

La présente étude n'a pas mis en lumière de changement sur les scores globaux du NPI (Cummings et al., 1994), un instrument de mesure évaluant 12 symptômes psychologiques et comportementaux fréquemment retrouvés dans la démence. Ce résultat est donc congruent avec ce qui a été mis en lumière dans la revue systématique de Brunelle-Hamann, Simard et Thivierge (2013), à savoir que l'intervention n'a pas augmenté la présence des SPC. Une analyse plus détaillée des scores propres à chacune des sous-échelles du NPI pourrait toutefois mettre en lumière certaines particularités. Ce type d'analyse n'a pas été effectuée dans le cadre de la présente thèse car cela aurait entraîné une inflation du nombre de variables et les multiples opérations statistiques qu'elle aurait suscité aurait pu entraîner des erreurs de type 1. Par contre, dans une perspective différente et dans le cadre d'une étude subséquente à celle-ci, il serait intéressant d'évaluer plus spécifiquement les sous-échelles reliées à l'humeur et à la motivation, ces symptômes s'étant montrés plus sensibles à l'entraînement cognitif dans les études répertoriées par le biais de la revue systématique (Brunelle-Hamann, Simard, & Thivierge, 2013). Enfin, il pourrait être également intéressant d'analyser les cas ayant particulièrement bien ou moins bien répondu à l'intervention, afin de voir si ceux-ci diffèrent au plan des SPC. Ces aspects font présentement l'objet d'une étude dans le cadre d'un mémoire doctoral au laboratoire de neuropsychologie gériatrique.

Équilibre entre théorie, recherche et réalité clinique : la question des mécanismes cognitifs sous-tendant le succès de l'ASE et du RE

Tel que présenté dans le chapitre II, il n'existe pas à ce jour de consensus sur les mécanismes cognitifs qui sous-tendent le succès de l'ASE et du RE. Au moment de la conception de l'étude randomisée contrôle, un objectif secondaire visant à évaluer l'implication de la mémoire implicite et de la mémoire explicite dans les résultats obtenus suite à l'entraînement cognitif avait été énoncé, avec comme hypothèse que les bénéfices reliés à l'ASE et le RE seraient positivement corrélés aux mesures de mémoire épisodique (hypothèse de la mémoire épisodique résiduelle) et d'apprentissage implicite (hypothèse de

la préservation de la mémoire implicite). L'évaluation de la mémoire implicite comprenait une épreuve d'amorçage, une épreuve perceptivo-motrice (dessins en miroir) et une épreuve cognitive (tour de Hanoi). Cette évaluation, d'une durée d'environ 2h30, était prévue suite à l'évaluation de base, mais était facultative pour tous les participants, qui étaient donc libres d'accepter ou de refuser de s'y soumettre sans compromettre leur participation au programme de réadaptation cognitive. Sur les 12 premiers participants ayant pris part à l'étude, neuf participants avaient accepté de participer à cette évaluation. Cependant, la réalisation de la tâche cognitive et de la tâche perceptivo-motrice s'est avérée impossible pour la presque totalité d'entre eux. En raison du nombre insuffisant de données reliées au fonctionnement de la mémoire implicite chez les sujets et pour éviter que les participants abandonnent l'étude en raison de la frustration générée par ces tâches, l'évaluation de la mémoire implicite a été délaissée. L'équilibre entre la théorie, la recherche et la réalité clinique est parfois difficile à atteindre et la faisabilité du protocole de recherche doit constamment être réévaluée, de manière à assurer à la fois l'atteinte des principaux objectifs de la recherche et le bien-être des patients se prêtant à l'exercice.

Toutefois, puisque nous avons des données sur le fonctionnement exécutif et sur la mémoire épisodique, des analyses exploratoires ont tout de même pu être réalisées, et ce afin d'examiner l'apport de ces fonctions cognitives au succès de l'intervention (voir chapitre II pour la description des différentes hypothèses reliées aux mécanismes sous-tendant le succès de l'ASE et du RE). Le tableau 1 (ci-dessous) présente les résultats des corrélations réalisées entre la différence des scores obtenus au post-traitement et au niveau de base sur la MDE et différentes mesures de la mémoire épisodique [total des essais 1 à 5 rappel immédiat du CVLT (Delis, Kramer et al., 2000); rappel différé du CVLT; score au RBMT (Wilson, Cockburn et al., 1989)] et du fonctionnement exécutif mesuré à l'aide du score à la condition 4 du TMT (Delis, Kaplan et al., 2000) et du score obtenu à la fluence verbale condition lexicale (Canadian Study of Health and Aging, 1996).

Tableau 1. Corrélations entre l'apprentissage de l'AIVQ suite à l'intervention (post-traitement MDE - niveau de base MDE) et diverses mesures des mémoires épisodique et de travail ainsi que du fonctionnement exécutif.

	Différence entre les scores post-traitement et niveau de base sur la MDE (%)	
	<i>r</i> de Pearson	<i>p</i>
Mémoire épisodique		
Rappel immédiat total des essais 1 à 5 du CVLT (score Z)	0.150	0.957
Rappel différé du CVLT (score Z)	0.397	0.128
Score du RBMT (score brut)	0.244	0.363
Mémoire de travail		
Empan numérique verbal (score Z)	-0.425	0.100
Fonctions exécutives		
Condition alternance du TMT (score pondéré)	0.221	0.429
Fluence verbale lexicale (score Z)	-0.001	0.997

L'analyse des liens entre l'apprentissage des AIVQ (post-traitement MDE - niveau de base MDE) et le fonctionnement exécutif ne génère que de faibles corrélations non significatives. Une corrélation modérée ($r = 0.397$; voir Cohen, 1988 pour l'interprétation des différents scores de corrélation) mais non significative est toutefois retrouvée entre l'apprentissage de l'AIVQ et le rappel différé du CVLT, indiquant que la présence de capacités mnésiques épisodiques résiduelles pourrait être un facteur à considérer dans le réapprentissage d'AIVQ. Ceci est concordant avec le modèle théorique ACT (Anderson, 1987; 2000; voir chapitre 1 pour une description détaillée du modèle), qui stipule que la première phase d'un apprentissage procédural requiert un processus contrôlé qui implique notamment le traitement d'informations épisodiques. Les patients ayant de meilleures capacités épisodiques pourraient donc cheminer plus facilement à travers l'apprentissage procédural d'AIVQ.

Dans leur plus récent article sur le sujet, Beaunieux et ses collaborateurs (2012) avancent toutefois que la dynamique de l'apprentissage procédural de nature cognitive

serait différente chez une population avec MA (voir chapitre I pour une description approfondie de cette étude). En effet, au contraire des participants contrôles, les patients avec MA de Beaunieux *et al.* n'ont pas utilisé leur mémoire déclarative au cours de la première phase d'apprentissage. La mémoire de travail et l'intelligence verbale auraient à elles seules contribué aux niveaux de performance de l'apprentissage procédural, et ce tout au long du processus d'apprentissage de la tâche. Afin de vérifier si les résultats obtenus à une épreuve de mémoire de travail (empan verbal) étaient associés à l'ampleur de l'apprentissage des AIVQ par les patients de la présente étude, nous avons réalisé une corrélation entre ces deux mesures (voir le Tableau 1 ci-dessus). La corrélation de -0.425 (non significative) pourrait ici indiquer une tendance vers le fait que les participants ayant les moins bons résultats sur l'épreuve de mémoire de travail sont ceux qui se sont le plus améliorés sur la tâche entraînée. Ce résultat, combiné à celui obtenu avec la mémoire épisodique, va à l'encontre des résultats obtenus par Beaunieux *et al.* En effet, les patients de la présente étude semblent s'appuyer beaucoup plus sur leur mémoire épisodique résiduelle que sur leur mémoire de travail pour effectuer un apprentissage procédural.

Quelques hypothèses peuvent être avancées pour tenter d'expliquer ces résultats. Tout d'abord, les patients de la présente étude sont dans un stade plus avancé de la maladie. En effet, les patients de Beaunieux *et al.* (2012) obtiennent un score moyen à la DRS-2 de 118.8 (+/- 7.2) comparativement à une moyenne de 107.3 (+/- 11.32) pour ceux inclus dans les présentes analyses. Cette différence dans le niveau d'atteinte se reflète également dans l'incapacité pour les patients de la présente étude à réaliser l'épreuve de la tour de Hanoï, comparativement à ceux de l'étude de Beaunieux *et al.*. Afin de vérifier cette hypothèse, des corrélations partielles contrôlant pour l'influence de la sévérité de la maladie (DRS-2 score *Z* ajusté pour l'éducation) ont été réalisées entre l'ampleur de l'apprentissage (post-traitement MDE - niveau de base MDE) et le score de mémoire épisodique (rappel différé du CVLT) et l'ampleur de l'apprentissage et la mémoire de travail (empan verbal). Ces analyses indiquent que la prise en compte de la sévérité de la maladie a très peu d'impact sur la force des corrélations entre les variables (apprentissage vs CVLT: r partiel = 0.433, p

= 0.107; apprentissage vs empan verbal: r partiel = -0.427, p = 0.113). Une deuxième hypothèse explicative pourrait être que les processus impliqués dans la réussite d'une tour de Hanoï diffèrent de ceux nécessaires pour réaliser une AIVQ. Enfin, il faut rappeler que les corrélations obtenues dans les présentes analyses sont non significatives.

Les résultats obtenus par le biais de cette analyse exploratoire sont à interpréter avec précaution. Tout au plus, les corrélations permettent de se prononcer sur la présence d'une association entre l'importance de l'apprentissage effectué sur la tâche entraînée et la performance sur des mesures de fonctions cognitives. L'absence de corrélations importantes entre l'apprentissage de l'AIVQ et le fonctionnement exécutif n'exclut pas une association entre ces deux concepts, puisque la présente évaluation était somme toute assez limitée au plan des fonctions exécutives. Enfin, en l'absence de données sur le fonctionnement de la mémoire implicite, il est impossible de se prononcer sur son apport dans le succès obtenu via cette intervention.

La compréhension des mécanismes d'action des stratégies d'apprentissage utilisées est nécessaire pour définir de façon plus précise leur champ d'action ainsi que le type de patients pouvant profiter de leur application (Moniz Cook, Vernooij-Dassen, Woods, Orrell, & Network., 2011). L'objectif principal de la présente étude était de se prononcer sur l'efficacité de l'intervention de réadaptation cognitive. En ce sens, elle comprenait deux groupes et un grand nombre d'évaluations pré et post-entraînement. Une prochaine étude ayant comme objectif principal la compréhension des mécanismes sous-tendant le succès de l'entraînement pourrait toutefois se concentrer sur l'évaluation des profils neuropsychologique des patients, notamment avec une évaluation de la mémoire implicite comprenant des épreuves dont le niveau de difficulté serait mieux adapté au degré d'atteinte des patients MA. En effet, il est possible que les participants n'aient pas bien compris les consignes des épreuves, ce qui indiquerait que les tâches étaient trop compliquées. De plus, le fait que les patients n'aient pas pu réaliser les tâches pourrait suggérer que la mémoire implicite cognitive n'était pas intacte chez ces patients.

L'incapacité à réaliser une tâche peut être extrêmement révélatrice en soi d'une altération cognitive. L'évaluation de la mémoire implicite gagnerait donc à intégrer des épreuves plus simples à comprendre et plus faciles à réaliser. Les participants réussissant ces tâches pourraient ensuite être confrontés aux tâches prévues dans le présent protocole. Enfin, une attention plus importante devrait également être apportée à l'évaluation du fonctionnement exécutif et de la mémoire de travail. Les patients pourraient ensuite bénéficier de l'intervention, telle que décrite dans l'article 3 (chapitre IV). Les résultats de l'évaluation neuropsychologique pourraient ensuite être contrastés avec l'importance de l'apprentissage des AIVQ (score post-traitement de la MDE – niveau de base).

L'ASE, le RE, et le modèle ACT

Puisque l'intervention n'a pas été comparée à un autre traitement actif, la présente étude n'est pas en mesure d'affirmer la supériorité de l'intervention sur un autre traitement ayant démontré empiriquement des preuves d'efficacité. La présence du groupe contrôle de type « liste d'attente » permet toutefois de conclure qu'elle est supérieure à une absence de traitement.

La combinaison de l'ASE et du RE

Puisque l'intervention proposée combinait les techniques de l'ASE et du RE, il est difficile de déterminer la contribution unique de chacun des procédés. En raison des nombreuses atteintes cognitives présentes dans la MA, il est raisonnable de penser que les programmes d'entraînement combinant deux ou plusieurs techniques seraient plus efficaces qu'une intervention qui ne propose qu'une seule technique.

Toutefois, dans une étude visant à vérifier si la combinaison de l'ASE et de l'estompage des indices s'avérait plus efficace pour l'apprentissage d'associations nom-visage que l'application individuelle des techniques, Haslam, Moss & Hodder (2010) ont démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice tangible à utiliser les deux procédés en

concomitance, et ce chez des patients sains et avec MA. Les auteurs soulignent néanmoins qu'il est possible que la combinaison d'autres techniques, telles que l'ASE et le RE, donnent des résultats différents. Le fait que l'ASE et l'estompage des indices soient toutes deux des techniques reconnues pour favoriser l'encodage de l'information en mémoire épisodique (Grandmaison & Simard, 2003) pourrait expliquer l'absence de supériorité de la combinaison des deux procédés. Le RE est toutefois reconnu pour encourager la récupération de l'information (Erkes, Raffard, & Meulemans, 2009). Puisque l'encodage et la récupération de l'information en mémoire épisodique sont atteints dans la MA, la combinaison de l'ASE et du RE pourrait offrir un soutien plus complet aux déficiences des processus mnésiques présents dans la MA.

En raison des ressources humaines et financières limitées, il serait important d'établir si la combinaison de l'ASE et du RE est plus efficace que chacune des techniques prises individuellement. Ceci pourrait être fait en opposant trois groupes: un groupe ASE, un groupe RE, et un groupe ASE + RE. Dans le groupe ASE, la tâche serait réalisée en appliquant les différents niveaux d'assistance visant la réduction des erreurs (1- l'expérimentateur réalise la tâche devant le participant qui regarde; 2- l'expérimentateur nomme chacune des étapes et le participant les réalise; 3- le participant nomme à voix haute chacune des étapes et les réalise; et 4- le participant réalise la tâche de façon autonome), et ce sans appliquer de délais entre les différents essais. Dans le groupe RE, les participants réaliseraient les AIVQ choisies en respectant les différents délais (30 sec., 1, 2 4 et 8 minutes) entre les essais, sans toutefois que les degrés décroissants d'assistance soient fournis. L'expérimentateur corrigerait les erreurs, mais ne les préviendrait pas. Enfin, le groupe ASE + RE recevrait une intervention semblable à celle décrite dans les chapitres 3 et 4.

L'apport de l'ASE et du RE dans l'apprentissage procédural du modèle ACT

L'examen du modèle théorique ACT d'Anderson (Anderson, 1982, 2000) nous renseigne sur la place que pourraient prendre des techniques telles que l'ASE et le RE dans

un apprentissage procédural. Ce modèle est en effet à la base de l'intervention ayant fait l'objet de la présente étude. Il a ainsi été postulé que des techniques visant à renforcer l'encodage et la récupération d'informations en mémoire épisodique viendraient renforcer les premières étapes de l'apprentissage procédural et faciliterait ainsi l'automatisation de la tâche. Les données recueillies dans la présente étude appuient cette hypothèse, puisque les paradigmes d'ASE et de RE ont amélioré les performances sur des tâches de nature procédurale. Beaunieux et ses collègues (Beaunieux et al., 2006) ont émis plusieurs hypothèses sur le rôle de la mémoire épisodique dans les premières phases d'un apprentissage procédural. Ces auteurs postulent notamment que l'activation de ce type de mémoire pourrait venir du fait que la personne recherche s'il y a eu utilisation de stratégies dans le passé et si des erreurs ont été commises. En raison des difficultés épisodiques des patients atteints de la MA, l'utilisation du paradigme d'ASE aurait ici pu préserver la personne de commettre une erreur dans l'appréciation d'une réponse passée et éviter ainsi qu'une faute soit répétée. Dans le même ordre d'idée, Beaunieux et ses collègues avancent que l'implication de la mémoire épisodique pourrait également être due au maintien des instructions en mémoire. Dans cette optique, l'ASE aurait ici pu permettre l'encodage d'informations exactes, et le RE aurait favorisé le rappel de cette information au moment de fournir une réponse.

Impact des interventions cognitives sur l'activité cérébrale

Des études récentes se sont penchées sur les effets d'un entraînement cognitif utilisant des techniques de support de la mémoire épisodique sur les structures et le métabolisme du cerveau. Ainsi, Belleville et ses collaborateurs (2011) ont étudié à l'aide d'imagerie cérébrale (résonnance magnétique fonctionnelle) les cerveaux de sujets avec trouble cognitif léger (TCL) et de contrôles sains avant et après un entraînement de la mémoire. Chez les sujets avec TCL, les examens ont mis en lumière une augmentation de l'activation cérébrale suite à l'intervention, et ce au niveau d'un large réseau incluant les aires frontales, temporales et pariétales. De façon générale, les changements objectivés incluaient l'activation d'aires cérébrales qui n'étaient pas recrutées par la réalisation de la tâche mnésique avant l'entraînement. Au cours de la phase de récupération de l'épreuve

mnésique, quelques aires déjà actives avant l'entraînement se retrouvaient avec un niveau d'activation plus élevé qu'avant l'intervention. Ces résultats sont en accord avec les modèles de compensation cérébrale dans le vieillissement et suggèrent que le maintien de fonctions mnésiques optimales chez les personnes âgées repose à la fois sur l'augmentation de l'activation d'aires spécialisées et le recrutement de nouveaux réseaux cérébraux alternatifs (Cabeza, 2002; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005; Stern et al., 2005). De façon intéressante, les régions nouvellement activées sont en lien avec les stratégies enseignées au cours de l'intervention. Enfin, les résultats indiquent que plusieurs des différences retrouvées dans le fonctionnement cérébral des sujets sains et avec TCL ont été atténuées par l'entraînement mnésique. Dans l'ensemble, cette étude met de l'avant le fait que le cerveau vieillissant garde une certaine plasticité cérébrale, et ce même lorsqu'il souffre potentiellement des premiers effets d'un processus neurodégénératif.

Des résultats similaires ont été observés chez des personnes souffrant de MA. En effet, l'étude de réadaptation cognitive de Clare et ses collaborateurs (voir chapitre 1 pour une description détaillée de l'étude; Clare et al., 2010) comprenait également un volet d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle qui a fait l'objet d'un second article (van Paasschen et al., 2013). Les auteurs ont observé chez le groupe ayant reçu l'intervention de réadaptation cognitive une augmentation de l'activation cérébrale pendant une tâche de reconnaissance d'associations nom-visage, et ce au niveau des aires préfrontales ainsi que de l'insula. Le groupe contrôle (relaxation ou traitement usuel) démontrait pendant ce temps une diminution de l'activation dans ces zones. Il est intéressant de noter que ces changements cérébraux sont survenus en l'absence de variations au plan de la performance sur la tâche, ce qui mène les auteurs à émettre l'hypothèse que les marqueurs physiologiques pourraient être des indicateurs plus sensibles de la plasticité cérébrale que la performance des sujets. Enfin, selon les auteurs de l'étude, ces résultats suggèreraient une restauration partielle des fonctions cérébrales suite à l'intervention cognitive.

Bien que peu d'études aient à ce jour porté sur l'impact des interventions cognitives sur les structures et le fonctionnement cérébral, les données actuelles permettent de croire que l'entraînement cognitif pourrait modifier voire restaurer certaines fonctions cérébrales, et ce même en l'absence de bénéfices objectivés par les instruments de mesure traditionnels. La présente étude ayant objectivé des augmentations au plan de la performance sur une tâche significative pour le participant, il aurait été intéressant de vérifier, par des techniques de neuroimagerie, si les bénéfices obtenus se répercutaient au plan des structures et/ou du métabolisme cérébral.

Forces de la thèse

Démarche méthodologique

La réalisation de ce travail doctoral s'appuie sur une démarche méthodologique solide permettant de se prononcer avec un niveau d'assurance élevé sur les objectifs de la présente thèse. La synthèse critique de la littérature sur le sujet réalisée dans un premier temps à tout d'abord permis d'orienter la démarche empirique en l'appuyant sur un rationnel théorique cohérent et éprouvé, et a permis de baser l'intervention sur des principes guidés par le fruit de travaux scientifiques rigoureux. De ces constats a émané une étude préliminaire qui a entre autres contribué à affiner le protocole de recherche, à cibler le type de tâche répondant bien à l'intervention et à évaluer la pertinence des différents instruments de mesure disponibles. Cette deuxième étape a également permis un contact privilégié avec les patients et leur proche, et a favorisé un dialogue permettant la création d'un protocole de recherche réaliste et adapté à leurs besoins. Jusqu'à présent, les études de réadaptation cognitive, en raison de leur caractère personnalisé, avaient davantage fait l'objet de protocole d'études à cas unique (Bier, Van der Linden et al., 2008; Lekeu et al., 2002; Provencher et al., 2008). L'étude randomisée contrôlée du présent travail doctoral a permis d'allier un devis expérimental de groupe à une intervention flexible qui répond directement aux besoins des patients atteints de MA. Le soin apporté à la conception de l'étude et la prise en compte des différents facteurs de validité interne et externe en font un protocole de recherche dont les conclusions sont robustes.

Intervention basée sur des recommandations présentes dans la littérature

La synthèse critique réalisée dans le cadre de cette thèse a permis de mettre en lumière plusieurs recommandations émises par des experts dans le domaine des interventions cognitives dans la MA et ayant été présentées dans des articles synthèse, revues critiques et méta-analyses. L'intervention a donc été conçue en respectant le plus possible ces prémisses. Tout d'abord, tel que recommandé par les auteurs d'une méta-analyse portant sur l'entraînement cognitif dans la MA (Sitzer et al., 2006), l'intervention mise au point est basée sur des stratégies de restauration, c'est-à-dire des stratégies visant à améliorer les habiletés dans un domaine spécifique avec comme but ultime le retour au fonctionnement pré-morbide ou à tout le moins le maintien dans le temps des capacités existantes dans un contexte neurodégénératif. Ensuite, l'intervention cible le domaine d'action ayant obtenu la plus grande taille d'effet de cette méta-analyse, à savoir les AVQ. Enfin, tel que préconisé par Sitzer et ses collaborateurs, les effets de l'entraînement ont été mesurés par le biais d'un instrument basé sur la performance, c'est-à-dire un instrument de mesure évaluant directement la capacité d'une personne à réaliser une activité dans un contexte encadré et dans des conditions optimales.

Ensuite, tel que conseillé par Hopper et ses collaborateurs (2005) dans une recension des écrits portant sur la technique du RE, les sessions d'apprentissage de la présente intervention étaient tenues minimalement hebdomadairement, les réponses enseignées étaient des habiletés répondant spécifiquement aux besoins des patients, et un enseignement concernant les réponses et comportements attendus du patient était dispensé au proche, afin que ce dernier puisse faciliter le transfert et l'application du nouvel apprentissage au quotidien du patient.

Dans une revue critique présentant l'origine et l'application du concept d'ASE chez des personnes souffrant de problèmes mnésiques, Clare et Jones (2008) discutent de

plusieurs points méthodologiques en lien avec ce paradigme. Tout d'abord, ces auteurs affirment qu'il est très difficile d'en arriver à une situation où absolument aucune erreur n'est commise, et que l'ASE devrait plutôt être considéré comme étant une technique visant à réduire les erreurs commises dans un apprentissage. La technique d'apprentissage utilisée dans l'intervention présentée dans le chapitre IV ne permettait pas d'éliminer complètement la production d'erreurs par les participants. En effet, bien que les expérimentateurs offraient un degré d'assistance adapté aux performances des patients et qu'ils devaient tenter le plus possible d'arrêter le geste de la personne avant qu'une erreur ne soit commise, il n'en demeure pas moins qu'il était impossible de toujours anticiper la production d'erreurs par le participant. De plus, tel que le soulignent Clare et Jones, le fait que l'examineur puisse contrecarrer un geste représentant une erreur n'empêche pas que des erreurs puissent avoir été générées intérieurement (par exemple que la personne ait pensé à une façon erronée de réaliser la tâche). Bien que des taux d'erreurs n'aient pas été compilés, il est toutefois raisonnable de croire que la technique d'ASE utilisée dans la présente étude a permis de diminuer le nombre d'erreurs produites comparativement à des situations où le patient serait laissé à lui-même face à la tâche. Il serait toutefois avantageux, dans les prochaines études, de calculer à la fois les erreurs *commises*, et les erreurs *présumées*. Ce dernier type d'erreurs pourrait par exemple regrouper les hésitations verbales et motrices, ainsi que les questions posées à l'examineur. Tout en restant conscient que ce taux constituerait une approximation des erreurs générées intérieurement, cet estimé permettrait d'apporter une information précieuse quant à l'efficacité de l'ASE, entre autres lorsque cette technique est opposée à l'AAE.

Clare et Jones (2008) abordent également le fait que les apprentissages effectués à l'aide de l'ASE sont plus faciles lorsque les comportements attendus existent déjà dans le répertoire des apprenants. Le fait que la présente étude visait à réapprendre à des participants avec MA des AIVQ que la progression de la maladie avait rendu difficiles à réaliser a probablement contribué aux bons résultats obtenus, puisque la majorité des tâches choisies par les patients et les proches constituaient des activités qui avaient déjà été réalisées dans le passé (e.g. utilisation du vidéo) ou des activités pour lesquelles les actions

nécessaires à leur réalisation s'approchaient de ce qui avait déjà été accompli dans le passé (e.g. apprentissage d'un nouveau jeu sur l'ordinateur).

Toujours selon la revue de Clare et Jones, le fait que les tâches choisies soient de nature procédurale a également contribué à l'efficacité de l'ASE. En effet, ces auteurs affirment que les tâches nécessitant de porter une attention au contexte (par exemple : si tel élément est présent, je devrai adopter telle conduite) répondent moins bien à un ASE que des tâches pour lesquelles la réponse attendue est invariable. Clare et Jones expliquent cette hypothèse par le fait que l'ASE conduit le participant à ignorer certains aspects de l'environnement d'apprentissage, ceux-ci étant plus ou moins importants au moment de l'apprentissage (e.g. apprendre le chemin le plus efficace pour se rendre à notre salon de coiffure n'exige pas l'apprentissage des autres routes). Toutefois, dans l'optique où le contexte change (e.g. la rue qu'on emprunte habituellement est bloquée pour la réalisation de travaux), les personnes ayant appris la tâche à l'aide d'un ASE auront plus de difficulté à s'adapter que les personnes ayant appris à l'aide d'un AAE, ces derniers ayant déjà eu l'occasion d'explorer d'autres possibilités (e.g. ces derniers auront une meilleure connaissance générale du quartier car ils n'auront pas appris d'emblée le chemin le plus efficace). Bien que les tâches réappries par le biais de la présente intervention étaient le plus possible de nature procédurale, il n'en demeure pas moins qu'il est toujours possible qu'un imprévu puisse survenir en cours de réalisation. On peut donc penser que les participants de cette étude, ayant réappris des AIVQ à l'aide d'un ASE, seront moins bien outillés pour réagir face à des événements inattendus. Toutefois, puisque la majorité des études indique que l'ASE est généralement plus efficace qu'un AAE dans le cadre de la MA (Dechamps et al., 2011; Hopper et al., 2013), cette technique demeure tout de même une option de choix.

Enfin, Clare et Jones (2008) soulignent que le niveau de motivation de l'individu à réaliser l'apprentissage compte pour beaucoup dans le succès de la technique. Les auteurs donnent comme exemple la motivation d'un patient avec MA à réapprendre les prénoms

des membres de sa famille versus l'apprentissage d'une liste de mots choisis aléatoirement. Puisque les tâches à entraîner pour la présente intervention étaient choisies en collaboration avec le patient et son proche, il semble raisonnable d'affirmer que les participants devaient avoir un bon niveau de motivation face à l'intervention. Toutefois, puisque l'apathie est une condition fréquente dans la MA (Grossi et al., 2013), il serait pertinent de voir si cet état a pu jouer au plan de l'efficacité de l'intervention. Les scores de la sous-échelle « apathie » du NPI (Cummings et al., 1994) obtenus dans la présente étude pourraient par exemple être contrastés avec les résultats de l'entraînement. Cet aspect fait d'ailleurs l'objet d'une étude au laboratoire de neuropsychologie gériatrique dans le cadre d'un mémoire doctoral portant sur la réadaptation cognitive et les symptômes psychologiques et comportementaux dans la démence.

Apports de la thèse

Implication des proches des personnes atteintes

La présente étude possède également un côté innovateur de par la place accordée aux proches dans la phase d'apprentissage. Quelques études ont, dans le passé, fait participer les proches aux interventions non pharmacologiques destinées aux personnes atteintes de MA. Dans une synthèse critique portant sur la stimulation de la mémoire dans la MA, Grandmaison et Simard (2003) ont même conclu que l'approche dyadique, décrite comme étant une technique dans laquelle le proche du patient est mis à contribution pour aider à la réalisation des différentes stratégies d'amélioration, devrait être davantage utilisée en concomitance avec d'autres techniques telles que l'ASE, le RE ou l'estompage des indices. Il semblerait toutefois que peu d'études aient utilisé pour cette option suite à la synthèse critique de Grandmaison et Simard. Selon Clare et Jones (2008), une telle implication est souhaitable puisqu'elle pourrait favoriser le transfert et l'application de l'apprentissage au quotidien du patient. Une étude de Stigsdotter Neely, Vikstrom et Josephsson (2009) a évalué l'efficacité d'une intervention dans laquelle une personne atteinte de démence et son proche devaient collaborer dans l'apprentissage de stratégies visant à 1) rappeler des associations noms-visages et à 2) disposer correctement la table pour prendre le thé ou le café. Les auteurs ont démontré que le simple fait de prodiguer de

l'information psycho-éducative au proche sur les stratégies d'entraînement n'était pas suffisant pour augmenter la performance des participants, suggérant ainsi qu'il est important que le proche puisse expérimenter les stratégies apprises, et ce en collaboration avec le patient. Les auteurs de l'étude n'ont pas noté de changement sur une mesure de dépression auto-rapportée administrée au proche, ni dans une échelle de fardeau, suggérant que l'intervention collaborative était bien tolérée par les proches. Ces derniers résultats ont été en partie répliqués dans la présente étude, puisque la participation du proche n'a pas entraîné de changement sur la mesure du fardeau de l'aidant. Ces données sont importantes puisqu'il est connu que les soins reliés à une personne atteinte de démence peuvent entraîner des niveaux élevés de stress et de sensation de fardeau (Bertrand, Fredman, & Saczynski, 2006; Gruffydd & Randle, 2006). Le niveau de fardeau de l'aidant peut également avoir un impact sur la personne atteinte de MA, notamment sur les comportements problématiques, la sévérité des problèmes cognitifs, le degré de dépendance fonctionnelle, ainsi que la rapidité du déclin cognitif du patient (Aguglia et al., 2004; Meiland, Kat, van Tilburg, C., & Droes, 2005; Perren, Schmid, & Wettstein, 2006). Il est donc primordial de s'assurer que l'implication d'un proche dans une étude d'intervention ne vienne pas accentuer des difficultés déjà présentes chez le patient et le proche.

Utilisation d'instruments de mesure ciblant directement la performance

Peu d'études ont utilisé jusqu'à présent des instruments de mesure évaluant directement la performance de la tâche entraînée. Puisque plusieurs études (Acevedo & Loewenstein, 2007; Bier, Provencher et al., 2008; Bier, Van der Linden et al., 2008; da Silva & Sunderland, 2010; Hopper et al., 2013) suggèrent que les effets d'un entraînement cognitif ne se généralisent pas à d'autres aspects de la cognition ou du fonctionnement de la personne, il devient primordial de développer des instruments de mesure ciblant directement l'objet de l'intervention, à savoir la capacité pour le patient à utiliser une stratégie, à mettre en œuvre une habileté ou à réaliser une tâche.

L'importance de cet aspect est bien illustrée par l'étude de Kurz et ses collaborateurs (2012), dans laquelle on visait à évaluer l'impact d'un programme combinant une intervention cognitive comportementale ainsi que des composantes de réadaptation cognitive pour favoriser la réalisation des AVQ (voir le chapitre I pour une description détaillée de l'étude). Les auteurs ont évalué l'effet de leur traitement à l'aide du *Bayer Activities of Daily Living* (B-ADL) (Hindmarch, Lehfeld, de Jongh, & Erzigkeit, 1998), une échelle des habiletés fonctionnelles administrée à un informateur, et du *Aachen Functional Item Inventory* (AFIB) (Böcker, Eberle, & Gauggel, 2007), une grille d'entrevue standardisée administrée au patient et à son proche. Aucun instrument évaluant directement la performance n'a été administré dans cette étude. Incidemment, les auteurs ne rapportent aucune amélioration significative sur les deux mesures d'habiletés fonctionnelles suite à l'administration du traitement. Ces résultats sont semblables à ce qui a été observé dans la présente étude, à savoir qu'aucune différence significative n'a été objectivée entre les scores pré et post traitement sur l'IFD (Gélinas & Gauthier, 1994), une échelle d'évaluation quantitative des habiletés fonctionnelles dans la démence. Kurz et ses collaborateurs avancent que l'absence d'effet du traitement sur le B-ADL et le AFIB pourrait être attribuable au fait que les items d'évaluation contenus dans ces instruments de mesure ne correspondaient que partiellement aux stratégies d'intervention du programme d'entraînement proposé.

Selon Clare et al. (2010), la personnalisation de l'intervention est cruciale pour la réadaptation cognitive en raison de la diversité des besoins des patients, mais elle pose des défis au plan de la mesure des effets du traitement. Dans une étude de réadaptation cognitive, ces auteurs ont adressé ce problème en utilisant comme mesure principale la *Canadian Occupational Performance Measure* (Dedding, Cardol, Eyssen, Dekker, & Beelen, 2004), un instrument permettant l'identification de buts personnalisés pour chaque participant, dans les domaines des soins personnels, des loisirs et de la productivité. Une fois les buts identifiés, les patients devaient identifier leur degré de performance et de satisfaction par rapport à ceux-ci, et ce à différents moments de l'étude. Bien que cet instrument auto-rapporté permette d'évaluer certains aspects de l'efficacité du traitement et

qu'il ait démontré de bonnes qualités psychométriques (fidélité inter-juges excédant 0.80 dans plusieurs études portant sur des populations cliniques différentes; validité établie avec plusieurs autres mesures) (Clare et al., 2010), il ne constitue pas une mesure objective de la performance des patients. En effet, au lieu de fournir les résultats d'une évaluation conduite par un examinateur indépendant et qualifié, et idéalement aveugle par rapport au statut du patient dans l'étude, cet instrument administré au patient peut davantage mesurer la perception subjective que possède le participant face à l'évolution de sa propre performance, et de ce qu'il ressent par rapport à cette évolution.

Bien que de plus en plus de chercheurs œuvrant dans le domaine de la réadaptation cognitive reconnaissent le besoin d'évaluer plus systématiquement les effets directs de l'entraînement (Moniz Cook et al., 2011), peu d'instruments adaptés sont à leur disposition. Plusieurs instruments validés sont disponibles dans la littérature (voir à ce sujet la revue critique de la littérature de Moore et al., 2007), mais ceux-ci sont habituellement conçus pour évaluer des tâches bien définies dont les étapes sont invariables, ce qui convient peu à la réadaptation cognitive, un domaine où les cibles d'entraînement sont personnalisées et ancrées dans l'environnement du patient. La MDE développée et utilisée dans la présente étude permettait d'évaluer directement la performance de la tâche entraînée, était adaptable à une très grande diversité de tâches, allouait une gradation des points en fonction du degré d'assistance nécessaire pour une réalisation adéquate de la tâche (sans aide, assistance verbale, visuelle ou physique), et permettait des comparaisons individuelles, intra et intergroupes. Les instruments de mesure dont elle dérive possèdent de bonnes qualités psychométriques. Le score total du *ADL Situational Test* (Skurla et al., 1988) est corrélé avec la *Clinical Dementia Rating Scale* ($r = 0.59$). En ce qui a trait au *Kitchen Task Assessment* (Baum & Edwards, 1993), les corrélations entre les sous-échelles varient entre 0.72 et 0.84. Cet instrument est également corrélé à plusieurs épreuves neuropsychologiques, dont le test de Token, le Tracé A du test *Trail Making* et la *Clinical Dementia Rating Scale*. Toutefois, malgré la qualité des instruments de base, il n'en demeure pas moins que les modifications effectuées pour adapter la MDE aux différentes tâches entraînées dans l'étude aient pu altérer leur fidélité et validité.

Il est intéressant de noter que Dechamps et ses collaborateurs (2011) ont récemment mesuré les effets d'une intervention utilisant des techniques d'entraînement visant la réduction des erreurs sur des AIVQ à l'aide d'un instrument de mesure basé sur la performance ressemblant fortement à celui utilisé dans le présent travail. Les AIVQ entraînées, individuellement choisies en fonction des besoins des patients, étaient divisées en plusieurs étapes, et un évaluateur attribuait une note de 1 à 3 pour chacune d'entre elles. La réalisation de chaque étape était notée comme étant 1) compétente (1 point); 2) discutable / inefficace (2 points), cette catégorie comprenant toutes les actions du patient ne pouvant pas être classées comme étant compétentes. Ces actions étaient caractérisées par des doutes et des hésitations. On retrouvait par exemple des problèmes de planification, la répétition d'une étape qui avait déjà été réalisée, des actions qui n'étaient pas reliées à la tâche ou une utilisation incorrecte du matériel, des hésitations verbales ou motrices, etc.; ou 3) déficitaire (3 points), une catégorie désignant une absence de réponse ou de réaction. Puisque le nombre d'étapes différait selon l'AIVQ à mesurer, le score total était ramené à un pourcentage, et ce afin de permettre de comparer les scores des différents participants. Toutefois, tout comme la MDE, les qualités psychométriques de cet instrument n'ont pas été évaluées formellement.

Un nombre important d'études de cas (Bier, Provencher et al., 2008; Lekeu et al., 2002; Provencher et al., 2008, 2009) a déjà démontré l'efficacité préliminaire de la réadaptation cognitive. Celle-ci doit maintenant être mise à l'épreuve dans des protocoles d'études randomisées contrôlées tel que celui faisant l'objet du présent travail doctoral. Des études portant spécifiquement sur le développement et l'analyse des qualités psychométriques d'instruments de mesure comparables à celui utilisé dans cette étude et dans l'étude de Dechamps et al. (2011) seront nécessaires, et viendraient renforcer par le fait même le poids des résultats présentés dans les deuxième et troisième articles.

La MDE est construite de manière à pouvoir évaluer une multitude d'AIVQ pouvant être réalisées dans des contextes très différents (e.g. l'enregistrement de l'émission X de Monsieur Y à l'aide de son magnétoscope de marque Z). Bien que cette versatilité soit la plus grande qualité de l'instrument, elle complique l'étude de ses qualités psychométriques. Une plus grande standardisation de la préparation de l'instrument devrait tout d'abord être établie. L'AIVQ à l'étude doit être divisée en plusieurs sous-étapes, qui seront individuellement évaluées en termes de degré d'assistance nécessaire pour une réalisation adéquate. Des règles claires définissant la manière de fractionner la tâche à l'étude permettraient tout d'abord une uniformisation de cet aspect. Des exemples pour plusieurs AIVQ pourraient être élaborés par des experts dans le domaine et pourraient servir de base à une personnalisation ultérieure. Afin de générer une mesure de la fidélité inter-juges, plusieurs de ces exemples (e.g. trois ou plus) pourraient être cotés par deux évaluateurs indépendants. En ce qui a trait à la validité, des mesures de corrélations entre les MDE-types et d'autres épreuves neuropsychologiques pourraient permettre d'émettre des scores de validité convergente. Ces épreuves pourraient comprendre des questionnaires concernant la capacité de réaliser des AVQ/AIVQ, tel que l'IFD (Gélinas & Gauthier, 1994), des instruments évaluant plusieurs aspects du fonctionnement cognitif, tels que le MMSE (M. F. Folstein et al., 2001) et la DRS-2 (Mattis, 2001), ainsi que des épreuves connues pour bien cibler les atteintes présentes dans la MA, tels que le CVLT (Delis, Kramer et al., 2000) et des tâches de fluidité verbale. Enfin, les MDE-types ainsi que les épreuves neuropsychologiques choisies pour fins de comparaison pourraient être administrées à des personnes avec MA à divers degrés d'atteinte, voire même à des personnes âgées saines et des personnes âgées avec TCL.

Conclusion

Somme toute, le présent travail a d'abord permis de mettre à jour les connaissances sur les interventions cognitives dans la MA, permettant ainsi de mettre au point un programme de réadaptation cognitive portant sur le réapprentissage d'AIVQ. Cette intervention, d'abord mise à l'épreuve dans une étude pilote, a ensuite été évaluée à plus grande échelle à l'aide d'une méthodologie robuste et éprouvée. Les résultats de cette étude démontrent que l'intervention est efficace en ce qui a trait au réapprentissage d'AIVQ, et que le programme est bien toléré par le patient et par son proche. Tel que généralement retrouvé dans la littérature sur le sujet, l'intervention n'a toutefois pas eu d'effet notable sur la réalisation d'autres AVQ et sur le fonctionnement cognitif général. Enfin, contrairement aux hypothèses de départ, aucune amélioration de la qualité de vie n'a pu être objectivée suite à l'entraînement. Ces résultats sont généralement congruents avec les récentes études de réadaptation cognitive chez des personnes atteintes de MA. Il serait intéressant, dans un avenir rapproché, de porter une attention particulière aux mécanismes sous-tendant le succès de techniques d'apprentissage telles que l'ASE et le RE, et ce afin de potentiellement développer des interventions plus efficaces et spécifiques. Le développement des techniques d'imagerie cérébrale ouvre également la porte à une meilleure connaissance de l'impact de la réadaptation cognitive au plan des structures et/ou du métabolisme cérébral.

Afin d'être en mesure de réellement évaluer le potentiel de la réadaptation cognitive, les chercheurs devront développer et valider des instruments de mesure qui ciblent directement l'objet de l'entraînement. Bien que des études restent nécessaires pour documenter et approfondir nos connaissances sur la réadaptation cognitive et sur le programme mis au point dans le présent travail, il n'en demeure pas moins que l'intervention a démontré son efficacité chez des personnes atteintes de MA, qu'elle est bien tolérée par le patient et par son proche, et qu'elle est relativement simple à administrer. Dans cette optique, nous croyons qu'elle pourrait être mise de l'avant dans les milieux cliniques traitant cette clientèle. La MA est une affection qui altère progressivement

l'ensemble du fonctionnement de la personne atteinte, amenant du même coup des conséquences majeures pour les familles et la société. Le développement d'interventions visant l'amélioration du fonctionnement dans la vie de tous les jours de ces personnes s'avère donc essentielle. Ces interventions devraient avoir comme but premier de redonner aux patients atteints de MA du pouvoir sur leur vie, et ce avec le respect de leur dignité et le maintien de leur autonomie en toile de fond.

Références

- Acevedo, A., & Loewenstein, D. A. (2007). Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *20*, 239-248.
- Ackerman, P. L. (1988). Determinants of individual differences during skill acquisition: Cognitive abilities and information processing. *Journal of Experimental Psychology*, *117*, 288-318.
- Adam, S., Van Der Linden, M., Juillerat, A.-C., & Salmon, E. (2000). The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care centre: A case report. *Neuropsychological Rehabilitation*, *10*(5), 485-509.
- Aguglia, E., Onor, M. L., Trevisiol, M., Negro, C., Saina, M., & Maso, E. (2004). Stress in the caregivers of Alzheimer's patients: an experimental investigation in Italy. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, *4*, 248-252.
- Ala, T. A., Berck, L. G., & Popovich, A. M. (2005). Using the telephone to call for help and caregiver awareness in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *19*(2), 79-84.
- Alzheimer's Association. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(2), 208-245.
- American Psychiatric Association (Ed.). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (APA ed.). Washington, DC.
- Anderson, J. R. (1982). Acquisition of cognitive skill. *Psychological Review*, *89*(4), 369-406.
- Anderson, J. R. (1987). Skill acquisition: Compilation of weak-method problem solutions. *Psychological Review*, *94*, 192-210.
- Anderson, J. R. (2000). *Learning and memory: An integrated approach* (2nd ed.). New York: John Wiley & sons, Inc.
- Backman, C. L., Harris, S. R., Chisholm, J. M., & Monette, A. D. (1997). Single-subject research in rehabilitation: a review of studies using AB, withdrawal, multiple baseline, and alternating treatments designs. *Arch Phys Med Rehabil*, *78*, 145-153.
- Backman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*(Pt 1), 96-102.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *4*, 829-839.
- Baddeley, A., & Wilson, B. A. (1994). When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, *32*(1), 53-68.
- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(6), 1-103.
- Ballard, C., Khan, Z., Clack, H., & Corbett, A. (2011). Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *56*(10), 589-595.
- Barlow, D. H., & Hersen, M. (1984). Multiple Baseline Designs. In *Single Case Experimental Designs: Strategies for Studying Behavior Change* (pp. 209-251). New York: Pergamon Press.
- Baum, C., & Edwards, D. F. (1993). Cognitive performance in senile dementia of the Alzheimer's type: the Kitchen Task Assessment. *American Journal of Occupational Therapy*, *47*(5), 431-436.
- Beaunieux, H., Eustache, F., Busson, P., de la Sayette, V., Viader, F., & Desgranges, B. (2012). Cognitive procedural learning in early Alzheimer's disease: Impaired processes and compensatory mechanisms. *Journal of Neuropsychology*, *6*, 31-42.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic memory deficits slow down the dynamics of cognitive procedural learning in normal aging. *Memory*, *17*, 197-207.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A. L., Rossi, S., Danion, J. M., et al. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, *14*(5), 521-539.
- Belleville, S., Clément, F., Mellah, S., Gilbert, F., Fontaine, F., & Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, *134*(1623-1634).

- Bertrand, R. M., Fredman, L., & Saczynski, J. (2006). Are all caregivers created equal? Stress in caregivers to adults with and without dementia. *Journal of Aging and Health, 18*, 534-551.
- Bier, N., Desrosiers, J., & Gagnon, L. (2006). Cognitive training interventions for normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's. *Can J Occup Ther, 73*(1), 26-35.
- Bier, N., Provencher, V., Gagnon, L., Van Der Linden, M., Adam, S., & Desrosiers, J. (2008). New learning in dementia: Transfer and spontaneous use of learning in everyday life functioning. Two cases studies. *Neuropsychol Rehabil, 18*(2), 204-235.
- Bier, N., Van der Linden, M., Gagnon, L., Desrosiers, J., Adam, S., Louveaux, S., et al. (2008). Face-name association learning in early Alzheimer's disease: A comparison of learning methods and their underlying mechanisms. *Neuropsychological Rehabilitation, 18*(3), 343-371.
- Bird, M., Alexopoulos, P., & Adamowicz, J. (1995). Success and failure in five case studies: Use of cued recall to ameliorate behaviour problems in senile dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 10*, 305-311.
- Birks, J., Grimley Evans, J., Iakovidou, V., & Tsolaki, M. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4), : CD001191.
- Birks, J., & Harvey, R. J. (2006). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1), : CD001190.
- Bjork, R. A. (1988). Retrieval practice and the maintenance of knowledge. In M. M. M. Gruneberg, R. (Ed.), *Practical aspects of memory* (Vol. 2, pp. 396-401). London: Academic Press.
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1968). Association between quantitative measures of dementing and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry, 114*, 797-811.
- Bloom, D. E., Canning, D., & Fink, G. (2010). Implications of population ageing for economic growth. *Oxford Reviews of Economic Policy, 26*(4), 583-612.
- Böcker, M., Eberle, N., & Gauggel, S. (2007). *Aachen Functioning Item Bank*. Germany: University Hospital of RWTH Aachen, Institute for Medical Psychology and Medical Sociology.
- Bosboom, P. R., Alfonso, H., Eaton, J., & Almeida, O. P. (2012). Quality of life in Alzheimer's disease: different factors associated with complementary ratings by patients and family carers. *International Psychogeriatrics, 24*(5), 708-721.
- Bradshaw, J., Saling, M., Hopwood, M., Anderson, V., & Brodtmann, A. (2004). Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75*(3), 382-387.
- Bravo, G., & Hébert, R. (1997). Age and education specific reference values for the Mini-Mental and Modified Mini-Mental State Examinations derived from a non-demented elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry, 12*, 1008-1018.
- Brod, M., Stewart, A. L., Sands, L., & Walton, P. (1999). Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: The dementia quality of life instrument (DQoL). *Gerontologist, 39*, 25.
- Brunelle-Hamann, L., Simard, M., & Thivierge, S. (2013). Effects of cognitive training on behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review of literature. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 25*(2), 95.
- Buschert, V., Bokde, A. L., & Hampel, H. (2010a). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol, 6*(9), 509-517.
- Buschert, V., Bokde, A. L., & Hampel, H. (2010b). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology, 6*(9), 508-517.
- Buschert, V., Friese, U., Teipel, S. J., Scheider, P., Merensky, W., Rujescu, D., et al. (2011). Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *Journal of Alzheimer's disease, 25*(4), 679-694.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging, 17*, 85-100.
- Camp, C. J., Foss, J. W., O'Hanlon, A. M., & Stevens, A. B. (1996). Memory interventions for persons with dementia. *Appl Cogn Psychol, 10*, 193-210.

- Camp, C. J., Foss, J. W., Stevens, A. B., Reichard, C. C., McKittrick, L. A., & O'Hanlon, A. M. (1993). Memory training in normal and demented elderly populations: the E-I-E-I-O model. *Experimental Aging Research, 19*(3), 277-290.
- Camp, C. J., & McKittrick, L. A. (1992). Memory interventions in Alzheimer's-type dementia populations: Methodological and theoretical issues. In Springer-Verlag (Ed.), *Everyday memory and aging: Current research and methodology* (pp. 155-172). New-York.
- Camp, C. J., & Stevens, A. B. (1990). Spaced-retrieval: A memory intervention for dementia of the Alzheimer's type (DAT). *Clinical Gerontologist, 10*, 658-661.
- Canadian Study of Health and Aging. (1994). Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *Canadian Medical Association Journal, 150*(6), 899-913.
- Canadian Study of Health and Aging. (1996). Consortium of Montreal and McGill Universities: Canadian Study of Health and Aging II - Manual of administration. *Unpublished document*.
- Carney, N., Chesnut, R. M., Maynard, H., Mann, N. C., Patterson, P., & Helfand, M. (1999). Effect of cognitive rehabilitation on outcomes for persons with traumatic brain injury: A systematic review. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 14*(3), 277-307.
- Chapman, S. B. B., Weiner, M. F. F., Rackley, A., Hynan, L. S. S., & Zientz, J. (2004). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 47*(5), 1149-1163.
- Cherry, K. E., Hawley, K. S., Jackson, E. M., & Boudreaux, E. O. (2009). Booster sessions enhance the long-term effectiveness of spaced retrieval in older adults with probable Alzheimer's disease. *Behav Modif, 33*(3), 295-313.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., et al. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil, 81*(12), 1596-1615.
- Clare, L., & Jones, R. S. P. (2008). Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: A critical Review. *Neuropsychology Review, 18*, 1-23.
- Clare, L., Linden, D. E. J., Woods, R. T., Whitaker, R., Evans, S. J., Parkinson, C. H., et al. (2010). Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: A single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry, 18*(10), 928-939.
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Breen, K., Gosses, A., & Hodges, J. R. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22*(1), 132-146.
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Hodges, J. R., & Adams, M. (2001). Long-term maintenance of treatment gains following a cognitive rehabilitation intervention in early dementia of Alzheimer type: A single case study. *Neuropsychological Rehabilitation, 11*, 477-494.
- Clare, L., Woods, R. T., Moniz Cook, E. D., Orrell, M., & Spector, A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev, 4*.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Cohen, J. (1992). A power prime. *Psychological Bulletin, 112*(1), 155-159.
- Cohen, J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science, 210*(4466), 207-210.
- Coltheart, M., Brunsdon, R., & Nickels, L. (2005). Cognitive rehabilitation and its relationship to cognitive-neuropsychological rehabilitation. In P. W. H. D. T. Wade (Ed.), *The effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits* (pp. 11-20): Oxford University Press.
- Cooper, C., Mukadam, N., Katona, C., Lyketsos, C. G., Blazer, D., Ames, D., et al. (2012). Systematic Review of the Effectiveness of Pharmacologic Interventions to Improve Quality of Life and Well-being in People With Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*.
- Cotrell, V., Wild, K., & Bader, T. (2006). Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *Journal of Gerontological Social Work, 47*(3-4), 31-46.

- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *J Am Med Assoc*, 269(18), 2386-2391.
- Culberston, W. C., & Zillmer, E. A. (2000). *Tower of London*. Toronto: Multi-Health Systems.
- 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), 2308-2314.
- da Silva, L., & Sunderland, A. (2010). Effects of immediate feedback and errorless learning on recognition memory processing in young and older adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, 20(1), 42-58.
- Davis, R. N., Massman, P. J., & Doody, R. S. (2001). Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15(1), 1-9.
- De Vreese, L. P., Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., & Zanetti, O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(8), 794-809.
- Dechamps, A., Fasotti, L., Jungheim, J., Leone, E., Dood, E., Allieux, A., et al. (2011). Effects of different learning methods for instrumental activities of daily living in patients with alzheimer's dementia: A pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26(4), 273-281.
- Dedding, C., Cardol, M., Eyssen, I. C., Dekker, J., & Beelen, A. (2004). Validity of the Canadian Occupational Performance Measure: a client-centred outcome measurement. *Clinical Rehabilitation*, 18(6), 660-667.
- Delis, D. C., Kaplan, E. F., & al. (2000). *Delis Kaplan Function System*: Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. F., & Ober, B. (2000). *The California Verbal Learning Test - Second Edition*. New York: Psychological Corporation.
- Deweert, B., Ergis, A. M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., et al. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex*, 30(1), 113-126.
- Donnelly, C., & Carswell, A. (2002). Individualized outcome measures: a review of the literature. *Can J Occup Ther*, 69, 84-94.
- Erkes, J., Raffard, S., & Meulemans, T. (2009). Utilisation de la technique de récupération espacée dans la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Revue critique et applications cliniques. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 7(4), 275-286.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2003). Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire: entre théorie et pratique clinique. In Solal (Ed.), *Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques* (pp. 13-49). Marseille.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, 18, 53-69.
- Eustache, F., & Faure, S. (2000). *Manuel de neuropsychologie* (2e ed.). Paris: Dunod.
- Evans, J. G., Wilcock, G., & Birks, J. (2004). Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(3), 351-369.
- Evans, J. J., Wilson, B. A., Schuri, U., Andrade, J., Baddeley, A., Bruna, O., et al. (2000). A comparison of errorless and trial-and-error learning methods for teaching individuals with acquired memory deficits. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10(1), 67-101.
- Fillingham, J. K., Hodgson, C., Sage, K., & Ralph, M. A. L. (2003). The application of errorless learning to aphasic disorders: A review of theory and practice. *Neuropsychological Rehabilitation*, 13(3), 337-363.
- Folstein, M. F. (1997). Differential diagnosis of dementia. The clinical process. *Psychiatric Clinics of North America*, 20(1), 45-57.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., & Fanjiang, G. (2001). *Mini-Mental State Examination, User's Guide*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Fricke, J., & Unsworth, C. (1998). Occupational Therapists' Conceptions of Instrumental Activities of Daily Living in Relation to Evaluation and Intervention with Older Clients. *Scand J Occup Ther*, 5(4), 180-191.

- Galante, E., Venturini, G., & Fiaccadori, C. (2007). Computer-based cognitive intervention for dementia: preliminary results of a randomized clinical trial. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 29(3), B26-B32.
- Gélinas, I., & Auer, S. (1996a). Functional autonomy. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 191-202.). London: Martin Dunitz.
- Gélinas, I., & Auer, S. (1996b). Functional autonomy. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 191-202). London: Martin Dunitz.
- Gélinas, I., & Gauthier, L. (1994). *Évaluation de l'incapacité fonctionnelle dans la démence: Guide de l'utilisateur*.
- Grandmaison, E., & Simard, M. (2003). A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(2), 130-144.
- Granholm, E., & Butters, N. (1988). Associative encoding and retrieval in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 7(3), 335-347.
- Grootendorst, P. V., Feenu, D. H., & Furlong, W. (1997). Does it matter whom and how you ask? Inter and intra-rater agreement in the Ontario Health Survey. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50, 127-135.
- Grossi, D., Santangelo, G., Barbarulo, A. M., Vitale, C., Castaldo, G., Proto, M. G., et al. (2013). Apathy and related executive syndromes in dementia associated with Parkinson's disease and in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, [Epub ahead of print].
- Groupe de travail de l'étude canadienne sur la santé et le vieillissement. (1994). Méthodes d'étude et prévalence de la démence. *Journal de l'Association médicale canadienne*, 150(6), 899-913.
- Gruffydd, E., & Randle, J. (2006). Alzheimer's disease and the psychosocial burden for caregivers. *Community Practitioner*, 27, 15-18.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6, 278-296.
- Haslam, C., Moss, Z., & Hodder, K. (2010). Are two methods better than one? Evaluating the effectiveness of combining errorless learning with vanishing cues. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(9), 973-985.
- Hawley, K. S., & Cherry, K. E. (2004). Spaced-retrieval effects on name-face recognition in older adults with probable Alzheimer's disease. *Behavior Modification*, 28(2), 276-296.
- Hawley, K. S., Cherry, K. E., Boudreaux, E. O., & Jackson, E. M. (2008). A comparison of adjusted spaced retrieval versus a uniform expanded retrieval schedule for learning a name-face association in older adults with probable Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(6), 639-649.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienas, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in US population. Prevalence estimates using the 2000 census. *Archives of Neurology*, 60, 1119-1122.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, [In press].
- Hindmarch, I., Leheld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9(supp. 2), 20-26.
- Hochhalter, A. K., Bakke, B. L., Holub, R. J., & Overmier, J. B. (2004). Adjusted spaced retrieval training: A demonstration and initial test of why it is effective. *Clinical Gerontologist*, 27, 159-168.
- Hochhalter, A. K., Overmier, J. B., Gasper, S. M., Bakke, B. L., & Holub, R. J. (2005). A comparison of spaced retrieval to other schedules of practice for people with dementia. *Experimental Aging Research*, 31(2), 101-118.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33(4), 441-459.
- Hopper, T., Bourgeois, M., Pimentel, J., Dean Qualls, C., Hickey, E., Frymark, T., et al. (2013). An evidence-based systematic review on cognitive interventions for individuals with dementia. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 22, 126-145.

- Hopper, T., Drefs, S. J., Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., & Dinu, I. (2010). The effects of modified spaced-retrieval training on learning and retention of face-name associations by individuals with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation, 20*(1), 81-102.
- Hopper, T., Mahendra, N., Kim, E., Azuma, T., Bayles, K., A., Cleary, S., J., et al. (2005). Evidence-based practice recommendations for working with individuals with dementia: Spaced-retrieval training. *Journal of Medical Speech-Language Pathology, 13*(4).
- Hubert, V., Beaudieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., et al. (2009). Age-related changes in the cerebral substrates of cognitive procedural learning. *Humain Brain Mapping, 30*, 1374-1386.
- Hubert, V., Beaudieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., et al. (2007). The dynamic network subserving the three phases of cognitive procedural learning. *Humain Brain Mapping, 28*(12), 1415-1429.
- Hugues, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Cobin, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry, 140*, 566-572.
- Hunkin, N. M., Squires, E. J., Parkin, A. J., & Tidy, J. A. (1998). Are the benefits of errorless learning dependent on implicit memory? *Neuropsychologia, 36*(1), 25-36.
- Jean, L., Simard, M., Van Reekum, R., & Bergeron, M.-É. (2007). Towards a cognitive stimulation program using an errorless learning paradigm in amnesic mild cognitive impairment: A case report study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 3*(6), 1-11.
- Jean, L., Simard, M., Wiederkehr, S., Bergeron, M. E., Turgeon, Y., Hudon, C., et al. (2010). Efficacy of a cognitive training programme for mild cognitive impairment: results of a randomised controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation, 20*(3), 377-405.
- Jones, B., & Kenward, M. G. (2003). *The design and analysis of cross-over trials*. (Second ed.). Florida: Chapman & Hall / CRC Press.
- Jurica, P. J., Leitten, C. L., & Mattis, S. (2001). *Dementia Rating Scale-2: Professional Manual*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Boston: Kaplan & Goodglass.
- Karlawish, J. H., Zbrozek, A., Kinosian, B., Gregory, A., Ferguson, A., & Glick, H. A. (2008). Preference-based quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 4*, 193-202.
- Kazdin, A. E. (1982). Multiple-Baseline Designs. In *Single-Case Research Designs* (pp. 126-151). New York: Oxford University Press.
- Kazdin, A. E. (2002). *Research design in clinical psychology 4th ed.* (Fourth ed.). Boston: Allyn & Bacon.
- Keating, N., & Gaudet, N. (2012). Quality of life of persons with dementia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging, 16*(5), 454-456.
- Kenward, M. G., & Rogers, J. H. (1997). Small Sample Inference for Fixed Effects from Restricted Maximum Likelihood. *Biometrics, 53*, 983-997.
- Kessels, R. P., Boekhorst, S. T., & Postma, A. (2005). The contribution of implicit and explicit memory to the effects of errorless learning: a comparison between young and older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*(2), 144-151.
- Kessels, R. P., & Olde Hensken, L. M. G. (2009). Effects of errorless skill learning in people with mild-to-moderate or severe dementia: A randomized controlled pilot study. *NeuroRehabilitation, 25*, 307-312.
- Kurz, A. F., Leucht, S., & Lautenschlager, N. T. (2011). The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr, 23*(9), 1364-1375.
- Kurz, A. F., Thöne-Otto, A., Cramer, B., Egert, S., Frölich, L., Gertz, H.-J., et al. (2012). CORDIAL: Cognitive Rehabilitation and Cognitive-behavioral Treatment for Early Dementia in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 26*(3), 246-253.
- Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Merello, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1999). Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavior Neurology, 12*(4), 265-269.

- Lancioni, G., Singh, N., O'Reilly, M., Sigafos, J., Pangrazio, M. T., Megna, M., et al. (2009). Persons with moderate Alzheimer's disease improve activities and mood via instruction technology. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 24(3), 246-257.
- Lapre, É., Postal, V., Bourdel-Marchasson, I., Boisson, C., & Mathey, S. (2012). Stimulation cognitive et fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer: une étude pilote. *Revue de neuropsychologie*, 4(2), 123-130.
- Law, M., Baptiste, S., M.A., M., Opzoomer, A., Polatajko, H., & Pollock, N. (1990). The Canadian Occupational Performance Measure: An outcome measure for occupational therapy. *Canadian Journal of Occupational Therapy. Revue Canadienne d'Ergothérapie*, 57(2), 82-87.
- Lekeu, F., Chicherio, C., Van der Linden, M., & Salmon, E. (2000). Prise en charge des difficultés de mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer [Prospective memory rehabilitation in Alzheimer's disease]. *Alzheimer*, 3, 17-20.
- Lekeu, F., Wojtasik, V., Van der Linden, M., & Salmon, E. (2002). Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurologica Belgica*, 102(3), 114-121.
- Levine, B., & Downey-Lamb, M. M. (2005). Design and evaluation of rehabilitation experiments. In P. J. Eslinger (Ed.), *Neuropsychological interventions: clinical research and practice*. New York: The Guilford Press.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford.
- Linn, R. T., Wolf, P. A., Bachman, D. L., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J., et al. (1995). The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 52(5), 485-490.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Czaja, S. J., & Duara, R. (2004). Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(4), 395-402.
- Loewenstein, D. A., Amigo, E., Duara, R., Guterman, A., Hurwitz, D., Berkowitz, N., et al. (1989). A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *Journal of Gerontology*, 44(4), 114-121.
- Loewenstein, D. A., Duara, R., Rubert, M. P., Arguelles, T., Lapinski, K. J., & Eisdorfer, C. (1995). Deterioration of functional capacities in Alzheimer's disease after a 1-year period. *International Psychogeriatrics*, 7(4), 495-503.
- Lopez, O. L. (2011). The growing burden of Alzheimer's disease. *The American Journal of Managed Care*, 17(13), S339-S345.
- Loy, C., & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1), : CD001747.
- Mabire, J.-B., & Gay, M.-C. (2013). Qualité de vie au cours des démences: définitions, difficultés et intérêt de son évaluation. *Gériatrie et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 11(1).
- Maci, T., Pira, F. L., Quattrocchi, G., Nuovo, S. D., Perciavalle, V., & Zappia, M. (2012). Physical and cognitive stimulation in Alzheimer disease. The GAIA project: A pilot study. *American Journal of Alzheimers and other dementias*, 27(2), 107-113.
- Marson, D. C., Sawrie, S. M., Snyder, S., McInturff, B., Stalvey, T., Boothe, A., et al. (2000). Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: A conceptual model and prototype instrument. *Archives of Neurology*, 57(6), 877-884.
- Mattis, S. (2001). *Dementia Rating Scale-2*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources Inc.
- McGraw, K. O., & Wong, S. P. (1992). A common language effect-size statistics. *Psychological Bulletin*, 111, 361-365.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of

- Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.
- Meiland, F. J., Kat, M. G., van Tilburg, W., C., J., & Droes, R. M. (2005). The emotional impact of psychiatric symptoms in dementia on partner caregivers: do caregiver, patient, and situation characteristics make a difference? *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19, 195-201.
- Metzler-Baddeley, C., & Snowden, J. S. (2005). Brief report: errorless versus errorful learning as a memory rehabilitation approach in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1070-1079.
- Middleton, E. L., & Scharwatz, M. F. (2012). Errorless learning in cognitive rehabilitation: A critical review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(2), 138-168.
- Missotten, P., Yliff, M., Di Notte, D., Paquay, L., De Lepleire, J., Buntinx, F., et al. (2007). Quality of life in dementia: A 2-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 1201-1207.
- Moniz Cook, E. D., Vernooij-Dassen, M., Woods, B., Orrell, M., & Network., I. (2011). Psychosocial interventions in dementia care research: The INTERDEM manifesto. *Aging and Mental Health*, 15(3), 283-290.
- Monsch, A. U., Mondini, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., et al. (1995). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Detecting Dementia of the Alzheimer Type. *Archives of Neurology*, 52, 899-904.
- Moore, D. J., Palmer, B. W., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2007). A review of performance-based measures of functional living skills. *J Psychiatr Res*, 41(1-2), 97-118.
- Morris, J. C. (2005). Dementia Update 2005. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(2), 100-117.
- Niu, Y. X. X., Tan, J. P. P., Guan, J. Q. Q., Zhang, Z. Q. Q., & Wang, L. N. N. (2010). Cognitive stimulation therapy in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 24(12), 1102-1111.
- Novella, J.-L., Dhaussy, G., Wolak, A., Morrone, I., Dramé, M., Blanchard, F., et al. (2012). Qualité de vie et démence: état des connaissances. *Gériatrie et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 10(4), 365-372.
- Olazaran, J., Muniz, R., Reisberg, B., Pena-Casanova, J., Del Ser, T., Cruz-Jentoft, A. J., et al. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 63, 2348-2353.
- Onder, G., Zanetti, O., Giacobini, E., Frisoni, G. B., Bartorelli, L., Carbone, G., et al. (2005). Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: Randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 187, 450-455.
- Onor, M., Trevisiol, M., Negro, C., Alessandra, S., Saina, M., & Aguglia, E. (2007). Impact of a multimodal rehabilitative intervention on demented patients and their caregivers. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 22(4), 261-272.
- Page, M., Wilson, B. A., Shiel, A., Carter, G., & Norris, D. (2006). What is the locus of the errorless-learning advantage? *Neuropsychologia*, 44(1), 90-100.
- Parker, R. I., & Hagan-Burke, S. (2007). Useful effect size interpretations for single case research. *Behavior Therapy*, 38, 95-105.
- Perren, S., Schmid, R., & Wettstein, A. (2006). Caregiver's adaptation to change: the impact of increasing impairment of persons suffering from dementia on their caregiver's subjective well-being. *Aging and Mental Health*, 10, 539-548.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256, 183-194.
- Postle, B. R., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1996). Intact implicit memory for novel patterns in Alzheimer's disease. *Learning and Memory*, 3(4), 305-312.
- Provencher, V., Bier, N., Audet, T., & Gagnon, L. (2008). Errorless-based techniques can improve route finding in early Alzheimer's disease: A case study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 23, 47-56.
- Provencher, V., Bier, N., Audet, T., & Gagnon, L. (2009). Favoriser le maintien des apprentissages et la réalisation à long terme d'activités significatives de loisirs dans le contexte d'une démence de type

- Alzheimer en début d'évolution: une étude de cas. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, 7(2), 131-140.
- Qiu, C., De Ronchi, D., & Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 20(4), 380-385.
- Qiu, C., Kivipelto, M., & Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111-128.
- Quayhagen, M. P., & Quayhagen, M. (1989). Differential effects of family-based strategies on Alzheimer's disease. *Gerontologist*, 29(2), 150-155.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 245-251.
- 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.
- Sabe, L., Jason, L., Juejati, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1995). Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 841-848.
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., et al. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*, 111 (Pt 3), 695-718.
- Salmon, D. P., Thal, L. J., Butters, N., & Heindel, W. C. (1990). Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology*, 40(8), 1225-1230.
- Schacter, D. L., Rich, S. A., & Stamp, M. S. (1985). Remediation of memory disorders: experimental evaluation of the spaced-retrieval technique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7(1), 79-96.
- Scholzel-Dorenbos, C. J. M., Etema, T. P., Bos, J., Boelens-van der Knoop, E., Gerritsen, D. L., Hoogeveen, F., et al. (2007). Evaluating the outcome of intervention on quality of life in dementia: Selection of the appropriate scale. *International Journal of Geriatrics Society*, 22, 511-519.
- Shay, K. A., Duke, L. W., Conboy, T., Harrell, L. E., Callaway, R., & Folks, D. G. (1991). The clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in staging Alzheimer's dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4(1), 18-25.
- Simard, M., & Sampson, E. L. (2008). Dementia: pharmacological and non-pharmacological treatments and guideline review. In P. Tyrer & K. R. Silk (Eds.), *The Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry* (pp. 217-243). Cambridge: Cambridge University Press.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 114(2), 75-90.
- Skurla, E., Rogers, J. C., & Sunderland, T. (1988). Direct assessment of activities of daily living in Alzheimer's disease. A controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 36(2), 97-103.
- Smith, S. C., Lamping, D. L., Banerjee, S., Harwood, R., Foley, B., Smith, P., et al. (2005). Measurement of health-related quality of life for people with dementia: Development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technology Assessment*, 9(10), 1-93.
- Sohlberg, M. M., Ehlhardt, L., & Kennedy, M. (2005). Instructional techniques in cognitive rehabilitation: A preliminary report. *Seminars in Speech Language Pathology*, 26, 268-279.
- Spector, A., Thorgmsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., et al. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254.
- Squires, E. J., Hunkin, N. M., & Parkin, A. J. (1997). Errorless learning of novel associations in amnesia. *Neuropsychologia*, 35(8), 1103-1111.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., et al. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15, 394-402.

- Stigsdotter Neely, A., Vikstrom, S., & Josephsson, S. (2009). Collaborative memory intervention in dementia: Caregiver participation matters. *Neuropsychol Rehabil*, 19(5), 696-715.
- Stuss, D. T., Meiran, N., Guzman, A., Lafleche, G., & Willmer, J. (1996). Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of five neuropsychological tests. *Archives of Neurology*, 53, 1033-1039.
- Thivierge, S., Simard, M., Jean, L., & Grandmaison, E. (2008). Errorless learning and spaced retrieval techniques to relearn instrumental activities of daily living in mild Alzheimer's disease: A case report study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(5), 987-999.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neuroscience* (pp. 839-847). Cambridge: MIT Press.
- Tuokko, H., Hadjistavropoulos, T., Miller, J. A., & Beattie, B. L. (1992). The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc*, 40(6), 579-584.
- Tyson, P. J., Laws, K. R., Roberts, K. H., & Mortimer, A. M. (2005). A longitudinal analysis of memory in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(6), 718-734.
- van Halteren-van Tilborg, I. A., Scherder, E. J., & Hulstijn, W. (2007). Motor-skill learning in Alzheimer's disease: A review with an eye to the clinical practice. *Neuropsychology Review*, 17, 203-212.
- van Paasschen, J., Clare, L., Yuen, K. S. L., Woods, R. T., Evans, S. J., Parkinson, C. H., et al. (2013). Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, Epub ahead of print.
- Verfaellie, M., Keane, M. M., & Johnson, G. (2000). Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(12), 1581-1592.
- Warren, J. D., Fletcher, P. D., & Golden, H. L. (2012). The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 8, 451-464.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wicklund, A. H., Johnson, N., Rademaker, A., Weitner, B. B., & Weintraub, S. (2006). Word list versus story memory in Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2), 86-92.
- Wilson, B. (2002). Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(2), 97-110.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADSD)*. Bury St. Edmonds, UK.
- Wilson, B., Baddeley, A. D., & Cockburn, J. M. (1989). How do old dogs learn new tricks: teaching a technological skill to brain injured people. *Cortex*, 25(1), 115-119.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., & Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol*, 11(6), 855-870.
- World Health Organization. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*, 41, 1403-1409.
- Zanetti, O., Zanieri, G., Di Giovanni, G., Pietre De Vreese, L., Pezzini, A., Metitieri, T., et al. (2001). Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: A controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3), 263-272.
- Zarit, S. H., Reever, K. E., & Bach-Peterson, J. (1980). Relatives of the impaired elderly: correlates of feeling of burden. *The Gerontologist*, 20, 649-655.
- Zhao, H., Novella, J.-L., Dramé, M., Mahmoudi, R., Barbe, C., di Pollina, L., et al. (2012). Factors associated with caregivers' underestimation of quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33, 11-17.