

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

IMPACT DU TROUBLE COGNITIF LÉGER DE LA MALADIE DE PARKINSON
SUR UNE ACTIVITÉ QUOTIDIENNE DE PRÉPARATION D'UN REPAS

ESSAI DOCTORAL

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

FRANCIS GERMAIN

SEPTEMBRE 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier et exprimer ma gratitude envers mon directeur de recherche, le Professeur Marc-André Bédard, qui m'a pris sous son aile et qui m'a guidé tout au long de mon parcours académique. Je me considère chanceux d'avoir pu bénéficier de ton expérience et de tes connaissances. Sans ton aide et tes conseils, je ne serais pas l'auteur de ces lignes.

Je souhaite également remercier la Professeure Isabelle Rouleau qui a joué un rôle essentiel dans ma formation clinique, le Professeur Jean-François Gagnon qui a accepté d'être sur le jury de mon essai de même que Jean-Sébastien Grimard qui a cru en moi dans mes moments de remise en question.

J'ai une pensée pour mes amis d'enfance Vincent, Mathieu, Aimé, Marc-Olivier et Jeffrey ainsi que pour mes collègues et amis du doctorat Jimmy, Élisabeth et Marie-Joelle. Sans vous, ce parcours n'aurait pas été le même et vous avez été une source inestimable de joie durant les dernières années.

Je veux remercier chaleureusement mes parents, Sonia et Jean, de même que mon frère et ma sœur, David et Joanie, qui m'ont soutenu dans la poursuite de mon rêve et qui ont toujours été présents lorsque j'étais dans le besoin.

Je réserve mes derniers mots pour mon amoureuse, Marie-Pier. Merci d'être restée auprès de moi durant toutes ces années pour le meilleur comme pour le pire. Je suis choyé d'avoir une personne comme toi à mes côtés pour affronter la vie. Sache que chaque jour, je suis motivé par la pensée d'un futur meilleur pour nous deux.

DÉDICACE

À l'amour de ma vie, Marie-Pier, qui
m'attendait pendant que je réalisais mon rêve

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	ix
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	x
RÉSUMÉ	xi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I CADRE THÉORIQUE	3
1.1 Le trouble cognitif léger	3
1.1.1 Perspective historique.....	3
1.1.2 Diagnostic et caractéristiques cliniques du TCL	5
1.1.3 Épidémiologie et évolution du TCL	7
1.2 La maladie de Parkinson	8
1.2.1 Caractéristiques de la MP	9
1.2.2 Pathophysiologie de la MP	11

1.3 Le trouble cognitif léger de la maladie de Parkinson	13
1.3.1 Perspective historique et critères diagnostiques du TCL-MP	14
1.3.2 Épidémiologie du TCL-MP	15
1.3.3 Nature des perturbations cognitives du TCL-MP	16
1.3.3.1 Fonctions exécutives	17
1.3.3.2 Fonctions visuospatiales.....	21
1.3.3.3 Fonctions mnésiques	21
1.4 Controverses entourant le TCL-MP	22
1.4.1 Limites de l'évaluation neuropsychologique et validité écologique	22
1.4.2 Les impacts fonctionnels du TCL-MP.....	28
1.5 Objectifs et hypothèses de recherche	31
1.5.1 Objectifs de recherche	31
1.5.2 Hypothèses de recherche	32
 CHAPITRE II ARTICLE : Real Impact of a Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease as Measured With the Kitchen Behavioral Scoring Scale	 33
2.1 Résumé français de l'article	34
2.2 Article intégral en version originale anglaise.....	36
 CHAPITRE III DISCUSSION GÉNÉRALE	 56
3.1 L'impact réel du TCL-MP tel que mesuré par la KBSS	57
3.1.1 Synthèse de la méthodologie et des résultats.....	57
3.1.2 Implications cliniques de l'essai.....	62
3.1.3 Limites de l'essai	62
3.1.4 Perspectives futures	63

CONCLUSION..... 65

RÉFÉRENCES..... 66

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1	Schéma simplifié illustrant les boucles de connexions entre le cortex et les noyaux gris centraux.....	13
2	Séquence optimale d'actions.	27
3.1	Optimal sequence of actions	50
3.2	Error types in the KBSS	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
1	Descriptive features of the two groups	48
2	Correlational analyses with the four abnormal performances in the KBSS	49

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

TERMES FRANÇAIS

AVQ	Activité de la vie quotidienne
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
DSC	Démence sous-corticale
DSM-5	Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux
MA	Maladie d'Alzheimer
MP	Maladie de Parkinson
TCL	Trouble cognitif léger
TCLmd	trouble cognitif léger multidomaine
TCL-MP	Trouble cognitif léger de la maladie de Parkinson
UQAM	Université du Québec à Montréal

TERMES EN ANGLAIS

ADL	Activity of daily living
ANOVA	Analysis of variance
BAFQ	Brock Adaptative Functioning Questionnaire
COWA	Verbal fluency test
DRS-2	Dementia Rating Scale
GDS	Geriatric Depression Scale
MCI	Mild cognitive impairment
KBSS	Kitchen Behavioural Scoring Scale
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-mental State Examination
PD	Parkinson's disease
PD-MCI	Parkinson's disease with mild cognitive impairment
SD	Standard deviation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

=	est égal à
>	plus grand que
<	plus petit que
α	alpha de Cronback
d	taille d'effet
F	test statistique (ANOVA)
n	taille de l'échantillon
ns	non significatif
p	différence statistique
r	corrélacion de Pearson
y	année

RÉSUMÉ

Outre les grands syndromes démentiels dans lesquels le déclin cognitif s'accompagne toujours d'une perte d'autonomie, il existe différentes entités cliniques associées à un trouble cognitif léger (TCL). Celui-ci est caractérisé par des atteintes cognitives légères et un fonctionnement relativement normal dans les activités de la vie quotidienne (AVQ). Toutefois, il n'existe aucune ligne directrice qui précise la façon d'évaluer ou d'objectiver les impacts directs du TCL dans les AVQ. Ce problème s'avère particulièrement criant dans les maladies qui touchent les fonctions motrices en plus des fonctions cognitives pouvant toutes les deux affecter les AVQ. C'est notamment le cas de la maladie de Parkinson (MP). Selon la « Movement Disorder Society », qui définit les critères d'évaluation du TCL dans la MP (TCL-MP), celui-ci aurait peu d'impacts significatifs sur les AVQ. Le sujet demeure toutefois controversé puisque certaines études suggèrent le contraire.

La plupart des mesures neuropsychologiques généralement utilisées pour l'évaluation du TCL-MP présentent une faible validité écologique, c'est-à-dire une faible valeur prédictive du fonctionnement dans les AVQ. L'utilisation de questionnaires constitue une solution alternative. Néanmoins, les réponses fournies par les patients et par leurs proches à ces questionnaires sont souvent biaisées et reflètent peu le fonctionnement réel dans les AVQ. Une autre approche consiste en la description de scripts verbaux ou la participation à des jeux de rôle, mais ici encore il existe une différence considérable entre ce type de tâches et l'accomplissement d'une AVQ. Conséquemment, il semble que la méthode d'évaluation optimale pour mesurer les impacts fonctionnels du TCL-MP soit l'observation naturelle des patients durant une AVQ.

Cet essai doctoral se penche sur la question de l'impact du TCL-MP sur une AVQ. Le travail constitue une analyse secondaire de données obtenues au cours des années 1998 à 2001 dans le cadre d'un programme de recherche plus large portant sur les troubles cognitifs et moteurs de la MP (Bédard et al., 2004). Certains des participants à ce programme élargi de recherche ont été filmés au cours d'une tâche de préparation d'un repas effectuée en milieu contrôlé. Le projet de recherche décrit dans cet essai doctoral porte sur la mesure quantitative du TCL-MP au cours de cette tâche, et ce à partir d'une échelle comportementale appelée la « *Kitchen Behavioral Scoring Scale* » (KBSS). En outre, cette étude vérifiera les relations possibles entre les scores obtenus à la KBSS et ceux de trois tests neuropsychologiques sensibles aux fonctions exécutives, soit le « *Ruff 2 & 7* », la tâche de fluence verbale et le test de « *Stroop* ». Des corrélations

seront aussi recherchées entre la KBSS et la « *Brock Adaptive Functioning Questionnaire* » (BAFQ), un questionnaire mesurant le fonctionnement dans les AVQ. L'objectif général de cet essai doctoral consiste donc à quantifier le TCL-MP dans les AVQ à partir de la KBSS de même qu'à vérifier la validité écologique de certains tests exécutifs couramment utilisés en neuropsychologie clinique.

Les résultats obtenus dans cet essai doctoral suggèrent que les patients avec TCL-MP commettent plus d'erreurs durant la KBSS et montrent une plus grande désorganisation durant les tâches à accomplir lorsque comparés avec des sujets sains. Les résultats mettent également en lumière des corrélations significatives entre la KBSS et certains tests neuropsychologiques sensibles aux fonctions exécutives.

Ces résultats nous mènent à deux conclusions principales. Tout d'abord, le TCL-MP a un impact significatif sur une des AVQ les plus communes à travers les cultures, soit la préparation d'un repas. De fait, un questionnement par rapport à la définition même du TCL-MP peut maintenant être envisagé étant donné que celui-ci est défini par un impact subtil dans les AVQ. Finalement, les résultats obtenus suggèrent que les mesures d'évaluation traditionnelles présentent une validité écologique satisfaisante et que celles-ci demeurent pertinentes dans l'évaluation du TCL-MP.

Mots clés : vieillissement, trouble cognitif léger, maladie de Parkinson, cognition, fonctions exécutives, neuropsychologie, validité écologique, activité de la vie quotidienne.

INTRODUCTION

Bien qu'elle soit largement connue pour ses signes moteurs, la maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se caractérise aussi par des déficits cognitifs (Lezak et al., 2012; Munhoz et al., 2015). La gravité de ces derniers se situe sur un continuum allant du trouble cognitif léger (TCL) de la MP (TCL-MP) jusqu'à la démence proprement dite (Nicoletti et al., 2019). Le TCL est souvent considéré comme un stade préclinique de la démence, durant lequel le fonctionnement au quotidien demeure relativement préservé (Petersen et al., 2001; Petersen et al., 2004). Ceci est également vrai dans le cas du TCL-MP qui a été défini de façon opérationnelle par les lignes directrices de la « *Movement Disorder Society* » (MDS) (Litvan et al., 2012). Ces mêmes lignes directrices spécifient que les activités de la vie quotidienne (AVQ) sont peu, voire non touchées par le TCL-MP. Cette question suscite toutefois une controverse puisqu'aucune mesure d'évaluation fonctionnelle n'est recommandée par la MDS et que certaines études suggèrent même que le TCL-MP pourrait avoir un impact direct sur les AVQ (Leroi et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014a).

Par ailleurs, on considère que les méthodes d'évaluations neuropsychologiques, particulièrement les tests exécutifs, ne font pas suffisamment appel aux aptitudes et habiletés requises dans les AVQ pour bien mesurer les perturbations observables dans un environnement naturel. Autrement dit, celles-ci présentent une validité écologique discutable (Chaytor et al., 2003; Chaytor et al., 2006; Farias et al., 2003). Le concept de validité écologique fait référence au postulat que les observations faites en laboratoire ou à partir de mesures psychométriques reflètent les comportements réels émis en milieu naturel (Schmuckler et al., 2001). À cet égard, il s'avère que les méthodes utilisées pour estimer le TCL-MP sont discutables et que la technique idéale

pour en évaluer les conséquences comportementales serait l'observation naturelle des comportements pendant les AVQ.

En ce sens, l'objectif principal de cet essai doctoral est de vérifier si le TCL-MP s'exprime ou non à travers une AVQ. Le choix de l'AVQ s'est arrêté sur la préparation et l'exécution d'un repas. Cette tâche d'AVQ a été choisie en raison des exigences élevées sur les fonctions exécutives que requière la préparation d'un repas (Allain et al., 2014; Besnard et al., 2016), fonctions qui se trouvent par ailleurs au cœur des déficits cognitifs de la majorité des patients atteints d'un TCL-MP (Litvan et al., 2012). D'autre part, l'existence d'une échelle comportementale appliquée à la préparation d'un repas, la « Kitchen Behavioral Scoring Scale » (KBSS) (Semkovska et al., 2002; 2004) s'est montrée sensible dans le passé aux dysfonctions exécutives que présentent les patients atteints d'une schizophrénie, ce qui nous a incités à utiliser la même approche pour le TCL-MP. Outre cette vérification d'une perturbation possible des AVQ, nous cherchons à évaluer la validité écologique de quelques tests neuropsychologiques traditionnels tels que le Ruff 2 & 7, le Stroop et le test de fluence verbale.

CHAPITRE I

CADRE THÉORIQUE

1.1 Le trouble cognitif léger

Dans la première partie de cet essai, le TCL est introduit dans une perspective historique, puis du point de vue de ses caractéristiques nosologiques. Les données épidémiologiques et l'évolution qui y sont associées sont ensuite abordées sommairement. Certaines notions de base y sont également discutées pour les fins d'une meilleure compréhension. Par ailleurs, le TCL y est présenté ici à l'extérieur du contexte spécifique de la MP. Ultimement, cette façon de procéder permet de contraster le TCL avec le TCL-MP et de mettre en relief les particularités retrouvées dans ce dernier.

1.1.1 Perspective historique

Pour bien saisir le TCL, il faut d'abord s'intéresser à la démence. Le terme démence est un dérivé du mot latin *demens* qui signifie « avoir perdu la raison » et dont les origines remontent à l'antiquité (Rey, 1998). À cette époque, le concept de démence était large et référait à plusieurs conditions neurologiques et psychiatriques menant à

des difficultés psychosociales (Assal, 2019). Ce terme était toutefois peu utilisé avant le XVII^e siècle et c'est au courant du XIX^e siècle que celui-ci a gagné en popularité, notamment dans le domaine de la psychiatrie. À ce moment, la notion de démence référait principalement à la folie (Rey, 1998), une conception qui demeure encore aujourd'hui présente dans certains milieux juridiques ou administratifs. Toutefois, depuis le XIX^e siècle, une conception médicale mieux définie s'est développée, laquelle fait référence aux atteintes cognitives survenant dans plusieurs maladies affectant le cerveau. C'est le cas notamment des atteintes cérébrovasculaires multiples ou des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (MA) ou la MP (Camicicoli, 2013).

La démence est un processus qui s'installe progressivement et qui implique donc une ou plusieurs phases précoces. Ce fait était déjà reconnu en 1837 par James Cowles Prichard qui décrivait alors quatre étapes précédant la démence proprement dite (Reisberg et al., 2008). En 1958, Voidjeh Adalbert Kral décrivait pour sa part une condition d'oubli bénins liés à la sénescence, établissant ainsi les fondations de ce que l'on nomme aujourd'hui le TCL (Heinik et Kral, 2006). C'est d'abord en 1988 que l'appellation TCL a été introduite (Reisberg et al., 2008), mais ce n'est qu'en 2001 que des auteurs (Petersen et al., 2001) ont proposé une définition formelle du TCL, celui-ci le qualifiant alors comme une entité nosologique qui se situe entre le vieillissement normal et pathologique. Au départ, on décrivait le TCL comme une entité qui précède la démence de la MA (Petersen et al., 2001). Cependant, avec les années, la définition et les applications cliniques du TCL ont changé et le terme est maintenant couramment utilisé dans diverses maladies neurodégénératives. De fait, selon le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5), le TCL est considéré comme un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau de fonctionnement antérieur dans un ou plusieurs domaines cognitifs (p.ex. attention, fonctions exécutives, apprentissage, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale) sans

toutefois interférer avec les capacités d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (American Psychiatric Association, 2013).

En dépit de cette reconnaissance du TCL et de sa définition opérationnelle, plusieurs questions demeurent quant à ses caractéristiques nosologiques spécifiques, à sa prévalence, à son évolution ou à son dépistage. Ces questions sont abordées dans la section suivante.

1.1.2 Diagnostic et caractéristiques cliniques du TCL

Le diagnostic d'un TCL est essentiellement posé à partir de quatre critères. Premièrement, un déclin cognitif modeste par rapport aux capacités antérieures doit être observé dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Deuxièmement, Ce déclin cognitif ne doit pas interférer significativement avec l'autonomie fonctionnelle au quotidien. Troisièmement, les troubles cognitifs ne doivent pas survenir dans le contexte d'un délirium. Finalement, les déficits cognitifs ne doivent pas être explicables par un autre trouble mental (p.ex. dépression, schizophrénie) (American Psychiatric Association, 2013). Mentionnons toutefois que certaines études n'appuient pas l'idée d'un faible impact sur les activités de la vie quotidienne (AVQ) et suggèrent plutôt que le TCL aurait un impact négatif significatif sur la vie de tous les jours, principalement lors de tâches complexes (Brown et al., 2011; Kim et al., 2009). Plus précisément, les résultats obtenus par Brown et al (2011) suggèrent que 72.3% des patients présentant un TCL de type Alzheimer présentent des déficits fonctionnels significatifs lorsqu'on questionne leurs proches. Les résultats de l'étude de Kim et al (2009) sont convergents et suggèrent, à partir de questionnaires, que les personnes souffrant d'un TCL présentent des difficultés fonctionnelles significatives.

D'un point de vue qualitatif, plusieurs sous-types de TCL peuvent être différenciés en fonction du profil de déficits cognitifs. Ainsi, on qualifie un TCL de « type amnésique » lorsque les atteintes touchent principalement la mémoire. De même, le TCL est de « type non amnésique » lorsque les déficits cognitifs affectent principalement un domaine différent de la mémoire. Le TCL peut également être caractérisé par une atteinte simple (c.-à-d. d'un seul domaine cognitif) ou par des atteintes cognitives multiples, dans ce cas, il s'agit alors d'un TCL multidomaine (TCLmd) (Petersen et al., 2004; Petersen et Negash, 2008). Bien que ces profils de TCL puissent paraître relativement arbitraires ou artificiels, ils permettent bien souvent d'associer une étiologie ou une évolution prodromale caractéristique. Par exemple, on associe bien souvent un TCL amnésique à une évolution vers une démence de type Alzheimer, alors que le TCL non amnésique précède bien souvent les démences liées à la maladie à corps de Lewy ou à la MP (Petersen et Negash, 2008).

Il existe, par ailleurs, divers outils psychométriques qui permettent la détection d'un TCL. Mentionnons la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975; 1988) couramment utilisée en pratique clinique pour le dépistage de la démence, mais également utilisée pour le TCL, dont celui de la MP (Kasten et al., 2010). La littérature fait état d'un effet plafond et d'un seuil optimal de $\leq 29/30$ afin de détecter un TCL-MP avec le MMSE alors que le seuil de détection d'une démence est de $\leq 24/30$ (Hoops et al., 2009; Phannarus et al., 2019). Pour cette raison, les patients TCL-MP ayant des résultats entre 27 et 29 au MMSE ont été inclus dans notre étude. Ce questionnaire comprend donc des items sur l'orientation, la mémoire, l'attention, le raisonnement mathématique, le langage et les praxies. Il possède d'excellentes qualités psychométriques comme le montre une fidélité test-retest ($r = 0,88$), une fidélité interjuge ($r = 0,82$) (Folstein et al., 1975), une sensibilité de 75% de même qu'une spécificité de 10%. Toutefois, bien que très utile pour quantifier sommairement le rendement cognitif général, l'échelle MMSE ne permet pas de détailler la nature des déficits ou des capacités cognitives préservées. L'échelle permet d'établir des seuils

critiques de déclin cognitifs, sur lesquels s'appuie toute la littérature scientifique, pour déterminer les stades légers, modérés et sévères de la démence associée à la MA (Bleecker et al., 1988).

La « *Dementia Rating Scale* » (DRS-2) (Jurica et al., 2001; Mattis, 1976, 1988) est un autre outil de dépistage et de quantification de la démence qui permet l'évaluation de cinq composantes cognitives, soit l'attention, l'initiation-persévérance, la construction, la conceptualisation et la mémoire. La DRS-2 a été validée auprès de populations neurologiques, notamment auprès de patients atteints de la MP (Aarsland et al., 2003; Brown et al., 1999). Elle possède d'excellentes qualités psychométriques, dont une fidélité test-retest de $r = 0.97$ pour le score global et une consistance interne qui varie entre 0.75 et 0.95 en fonction des sous-échelles et de la population étudiée. (Lezak et al., 2012; Marson et al., 1997). Un score inférieur à 123 sur 144 est considéré comme indicateur d'une démence de la MP (Llebaria et al., 2008) tandis qu'un score situé entre 123 et 138 est associé à un TCL-MP (Pirogovsky et al., 2014b; Villeneuve et al., 2011).

La MMSE et la DRS-2 ont été administrées à des fins de dépistage du TCL dans le projet actuel. Un autre outil fréquemment utilisé pour l'évaluation du TCL est le « *Montreal Cognitive Assessment* » (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). Toutefois, celui-ci n'existait pas au moment de la cueillette de données de ce programme de recherche et n'a donc pas pu être utilisé dans le cadre de cet essai doctoral.

1.1.3 Épidémiologie et évolution du TCL

D'un point de vue épidémiologique, on estime qu'approximativement 16% des personnes âgées de 65 ans et plus présenteraient un TCL et que cette prévalence

augmenterait en fonction de l'âge (Petersen et al., 2018). En ce qui concerne le taux de conversion du TCL vers la démence, il n'y a aucun consensus dans la littérature et les données varient largement en fonction de la méthodologie des études et des différents types de TCL. Néanmoins, on estime généralement que le TCLa a un taux de conversion annuel entre 10 et 15% et que les personnes présentant un TCLmd sont deux fois plus à risque de développer une démence que celles ayant un TCL à domaine unique (Petersen 2004; Petersen et Negash, 2008; Mitchell et Shiri-Feshki, 2009; Michaud et al., 2017). Plus précisément, une étude longitudinale a montré que 71.8% des TCLmd avec des atteintes mnésiques, 21.1% des TCLa, 18.2% des TCLmd sans atteinte mnésique et 14.9% des TCLna avaient progressé vers une démence après un suivi de 3 ans (Bermejo-Pareja et al., 2016). Dans la MP, le TCL est particulièrement bien documenté et fréquent dès les premiers stades de la maladie (Cammissuli et al., 2019). Cette dernière est sommairement présentée dans la prochaine section.

1.2 La maladie de Parkinson

Dans cette partie de l'essai, la symptomatologie et la neuropathologie de la MP seront brièvement discutées étant donné leurs importances dans l'étiologie et l'évolution du TCL-MP.

1.2.1 Caractéristiques de la MP

On estime à plus d'un million le nombre de personnes qui souffre de la MP en Amérique du Nord. Au Canada, le nombre atteint presque 70 000 personnes. Comme l'âge constitue un facteur de risque important, son incidence est en constante augmentation en raison du vieillissement de la population. On prévoit ainsi que le nombre de cas devrait doubler d'ici 15 ans pour atteindre plus de 160 000 Canadiens (Statistique Canada et Agence de la santé publique du Canada, 2018). Il s'agit du trouble des mouvements le plus répandu et la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la MA (Aarsland et al., 2021; McPherson et Cummings, 2009).

La MP a été décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson qui la nommait alors « paralysie agitante ». Le terme MP fut utilisé par le neuropsychiatre Jean-Martin Charcot (Goetz, 2011), qui en fit la description précise et détaillée que l'on connaît aujourd'hui. La MP se caractérise par des tremblements au repos, une bradykinésie (c.-à-d. un ralentissement des mouvements), une rigidité musculaire, de même qu'une instabilité posturale (Marsili et al., 2018). C'est sur la base de ces manifestations que le diagnostic de la MP doit être posé. À cet égard, l'échelle d'Hoehn et Yahr (1967) permet d'évaluer le degré d'atteinte de ces manifestations motrices et ainsi établir cinq stades d'évolution de la maladie. Le premier correspond à des signes frustes et unilatéraux, souvent localisés à un bras ou une jambe, tandis que le dernier décrit des patients très touchés ne pouvant pas se déplacer sans fauteuil roulant.

L'échelle « *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* » (UPDRS) constitue un autre outil quantitatif pour évaluer la sévérité des troubles liés à la MP (Goetz et al., 2008a; Ramaker et al., 2002). Les deux premières sous-échelles de l'UPDRS sont basées sur un questionnaire explorant les signes non moteurs (p.ex. troubles cognitifs, affectifs, etc.) et les signes moteurs (p.ex. troubles de l'écriture, de la marche, etc.) vécus à

travers les AVQ. La troisième sous-échelle implique une évaluation clinique des signes moteurs de la MP tels que tremblements, rigidité, akinésie, posture, équilibre, etc. Finalement, la dernière sous-échelle vise à quantifier les complications motrices de la maladie (p.ex. le temps passé avec des dyskinésies) (Goetz et al., 2008b). L'échelle d'Hoehn et Yahr et l'UPDRS ont été administrés dans le cadre du projet actuel. Les critères utilisés sont abordés dans une autre section portant sur la méthodologie.

Outre les troubles du mouvement et de la posture de la MP, on reconnaît également un ensemble de manifestations autonomiques, cognitives, affectives et comportementales que l'on qualifie de non-moteurs. De fait, la MP est aujourd'hui considérée comme une maladie cérébrale complexe ayant une présentation clinique et un pronostic qui sont plutôt hétérogènes. À ce sujet, Fereshtehnejad et ses collègues (2015) ont identifié trois phénotypes de la maladie, incluant une forme principalement motrice à progression lente et qui peut aussi être accompagnée de symptômes dépressifs, de même que d'un TCL. Les patients souffrant de cette forme légère de la MP présentent le meilleur pronostic. À l'autre extrémité du spectre, on retrouve la forme diffuse et maligne qui implique divers troubles autonomiques (hyperhidrose, troubles urinaires, hypertension orthostatique ...), de même que des troubles du sommeil (insomnie, trouble comportemental en sommeil paradoxal ...) et un TCL qui évolue souvent vers une démence franche. Cette forme de la MP est associée au pronostic le plus sombre. Entre les deux extrémités de ce spectre se trouve la forme intermédiaire qui implique fréquemment des difficultés autonomiques, mais sans troubles cognitifs et avec un pronostic qui se rapproche davantage de la forme légère.

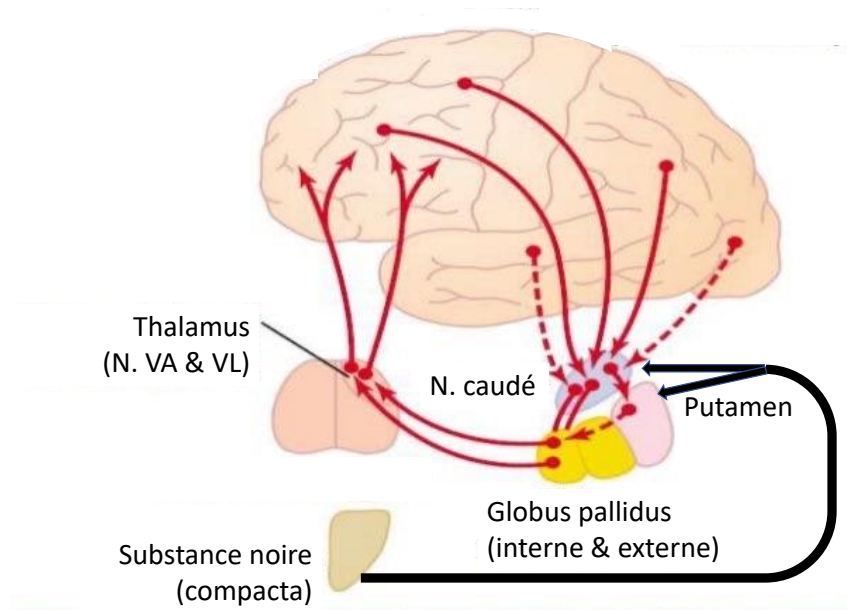
1.2.2 Pathophysiologie de la MP

Bien qu'hétérogène, la MP fait l'objet d'études physiopathologiques centrées sur des processus ou des stigmates communs aux diverses formes de la maladie et même d'autres maladies reliées. Ainsi, on considère la MP comme un des membres de la famille des synucléinopathies, caractérisées par l'accumulation anormale de la protéine, alpha-synucléine. Cette dernière s'accumule à l'intérieur de certains neurones pour constituer les corps de Lewy, lesquels entraînent un dysfonctionnement pouvant mener à la mort neuronale (Goedert, 2001, Van der Perren et al., 2020). On retrouve des corps de Lewy dans des maladies telles que la MP, la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multisystèmes (ou multisystématisée). Dans le cas spécifique de la MP, ces corps de Lewy se retrouvent principalement dans les régions de la substance noire, du locus coeruleus et autres noyaux tels que le noyau moteur du nerf vague (McPherson et Cummings, 2009). On peut aussi en retrouver ailleurs dans le cortex, mais ceci est davantage le lot des personnes atteintes d'une démence à corps de Lewy (Williams-Gray et al., 2009).

Comme pour plusieurs autres maladies neurodégénératives, c'est l'apoptose qui serait à la base même de la mort neuronale dans la MP, par suite d'une accumulation excessive de corps de Lewy. Selon Braak et ses collaborateurs (2003), cette apoptose prendrait d'abord place à la base du tronc cérébral pour évoluer progressivement vers des régions rostrales de l'encéphale. Le processus affecterait principalement les régions pigmentées telles que le locus coeruleus et la substance noire, lesquels hébergent un fort contingent de neurones noradrénergiques et dopaminergiques respectivement. Or, ces neurones, et en particulier ceux de la substance noire, innervent fortement le striatum, une structure des noyaux gris centraux qui participent directement à l'exécution de mouvements et de fonctions cognitives automatisés. Il a également été proposé que cette diminution de l'innervation dopaminergique au sein des noyaux gris

centraux entraînerait une désafférentation fonctionnelle du cortex prémoteur et préfrontal (voir figure 1), expliquant alors la présence de certains signes moteurs et déficits cognitifs de la maladie (Dubois et Pillon, 1992; Jacobs et al., 2003; Sullivan et al., 1989; Taylor et al., 1986; Williams-Gray et al., 2009). À cet effet, on estime que les symptômes initiaux de la MP apparaissent lorsque plus de 60 à 70% des neurones dopaminergiques sont perdus (Koller et al., 1991). Conséquemment, on identifie la MP comme une maladie qui est d'abord causée par une déficience des systèmes dopaminergiques nigrostriés, bien qu'elle implique aussi l'atteinte plus ou moins sévère des neurones cholinergiques, sérotoninergique et plusieurs autres systèmes neurochimiques (Arciniegas et Beresford, 2001; McPherson et Cummings, 2009).

FIGURE 1 : Schéma simplifié illustrant les boucles de connexions entre le cortex et les noyaux gris centraux. L'ensemble du cortex projette sur le striatum (noyau caudé et putamen), qui projette à son tour sur le globus pallidus (portion interne), lequel projette sur le thalamus (noyaux ventral antérieur et ventrolatéral), qui termine la boucle par des projections vers le cortex frontal (prémoteur, préfrontal et aire motrice supplémentaire). Des fibres dopaminergiques en provenance de la substance noire (pars compacta) viennent moduler le flot d'informations qui transite par le striatum. Dans la MP ces fibres dopaminergiques sont massivement touchées, affectant dès lors l'information afférente au cortex frontal et préfrontal.



1.3 Le trouble cognitif léger de la maladie de Parkinson

Jusqu'à maintenant le TCL et la MP ont été décrits séparément dans cet essai doctoral. Dans la prochaine section, ces deux éléments seront intégrés afin de mieux rendre

compte de la réalité clinique du TCL-MP et ainsi mieux saisir le rationnel des critères de dépistage et d'évaluation du TCL-MP qui ont été proposés par la « Movement Disorder Society » (MDS).

1.3.1 Perspective historique et critères diagnostiques du TCL-MP

Les premières études portant sur la cognition dans la MP remontent au début des années 80 et visaient à définir la prévalence de même qu'à caractériser les troubles cognitifs associés à cette maladie (Cummings & Benson, 1984; Brown & Marsden, 1990). On parlait alors de démence sous-corticale (DSC), bien que le terme démence à cette époque n'avait pas la même connotation qu'aujourd'hui, notamment sur la question de la perte d'autonomie qui n'était pas requise pour un tel diagnostic. Les déficits cognitifs, même très légers, qui étaient décrits pour la DSC de la MP étaient souvent contrastés avec ceux beaucoup plus sévères de la MA (Lang et Blair, 1984; Litvan et al., 1991). Le concept de DSC fut cependant fortement contesté en raison de son ambiguïté et du regroupement vraisemblable de plusieurs entités neuropathologiques et nosologiques distinctes (Mayeux et al., 1983). C'est la reconnaissance d'une nouvelle forme de synucléopathie, appelée démence à corps de Lewy (DCL) (Kosaka et al., 1984; Burkhardt et al., 1988), qui a permis une meilleure distinction des démences liées à la MP. Dès lors, il était devenu possible de reconnaître une DCL ou une démence de type MA, pouvant toutes les deux prendre place chez les patients atteints d'une MP (Emre et al., 2007). Les troubles cognitifs de la MP qui ne sont pas suffisamment sévères pour satisfaire les critères de DCL ou de MA peuvent alors être assimilables à un TCL-MP (Aarsland et al., 2011; Janvin et al., 2003; Rodríguez-Ferreiro et al., 2010; Weintraub et Burn, 2011). Toutefois, les critères originaux de TCL qui ont été proposés par Petersen et collaborateurs s'avèrent peu applicables à la MP, en raison de la nature des

troubles cognitifs qui y sont observés. Devant ce constat, la « Movement Disorder Society » (MDS) a suggéré un ensemble de critères permettant d'opérationnaliser le TCL-MP (Litvan et al., 2012).

Les critères de la MDS pour dépister, quantifier et décrire le TCL-MP s'inscrivent sur deux niveaux. Le premier, de nature quantitative, est défini à partir de batteries d'efficacité cognitive générale (p.ex. MMSE, MoCA, DRS-2). Le second, de nature qualitative, implique plusieurs tests neuropsychologiques permettant de reconnaître un profil particulier. Pour répondre aux critères du deuxième niveau, les batteries doivent inclure au moins deux tests standardisés pour chacun des domaines cognitifs suivant : attention et mémoire de travail, fonctions exécutives, langage, mémoire et habiletés visuospatiales. En outre, on qualifie un TCL-MP comme étant à « domaine unique » si le déclin cognitif est objectivé sur deux tests mesurant un même domaine. De même, on identifie un TCL-MP de nature « domaines multiples » lorsqu'une faible performance est constatée dans au moins deux dimensions cognitives distinctes (Litvan et al., 2012).

En somme, les critères diagnostiques proposés par la MDS sont récents et ont été créés afin d'adapter l'évaluation du TCL au contexte particulier de la MP. Ces critères s'avèrent être d'une grande utilité pour mener des recherches avec des échantillons homogènes de TCL-MP.

1.3.2 Épidémiologie du TCL-MP

On estime qu'environ 40% des personnes atteintes d'une MP présentent un TCL-MP (Baiano et al., 2020). Le TCL-MP serait plus fréquent chez les patients les plus âgés,

masculins, à faible scolarité de même que chez ceux aux manifestations cliniques non-motrices telles que le trouble du comportement en sommeil paradoxal, la somnolence diurne excessive, les troubles dysautonomiques et les symptômes anxiodépressifs (Palavra et al., 2013). Même chez les patients qui sont sans trouble cognitif au moment du diagnostic de MP, on estime à 33% la proportion d'entre eux qui développeront un TCL-MP dans les deux ans (Nicoletti et al., 2019). Cette proportion s'élève à 60% sur une période de 5 ans suivant le diagnostic (Broeders et al., 2013). Le TCL-MP est également considéré comme le principal facteur de risque pour développer une démence (Nicoletti et al., 2019; Wood et al., 2016). Il semble que ce soit les patients présentant un hypométabolisme cortical localisé principalement dans les régions postérieures qui soient les plus enclins à développer une démence (Williams-Gray et al., 2009).

1.3.3 Nature des perturbations cognitives du TCL-MP

Avant que la MDS établisse les critères d'identification du TCL-MP en 2012, il existait une certaine disparité sur la façon d'évaluer et reconnaître les troubles cognitifs de la MP. Le terme TCL n'était pas utilisé et on assimilait l'ensemble des déficits cognitifs, légers ou sévères, à une démence sous-corticale (DSC) surtout dominée par des dysfonctions exécutives (mémoire de travail, planification séquentielle, contrôle de l'attention ...), avec ou sans déficits visuospatiaux. Tel que mentionné plus haut, cette DSC était principalement attribuée aux lésions dopaminergiques nigrostriatales (voir figure 1) et se voyait souvent mise en contraste avec la démence corticale, ou la démence de type MA, davantage caractérisée par des troubles sévères de la mémoire et du langage (Mayeux et al., 1983).

L'arrivée des critères d'identification du TCL-MP (Litvan et al, 2012) a permis une meilleure classification des déficits cognitifs de la MP. Le degré de sévérité des troubles cognitifs du TCL-MP est maintenant clairement délimité par rapport à ceux de la démence. De plus, le TCL-MP est maintenant reconnu sous différents profils ou phénotypes, certains à prédominance dans un domaine cognitif particulier, d'autres davantage marqués par des atteintes sur de multiples fonctions cognitives (Goldman et al., 2012; Goldman et al., 2013; Goldman et al., 2018; Kalbe et al., 2016). Dans l'ensemble, qu'il soit de type domaine unique ou domaines multiples, le TCL-MP touche surtout les fonctions exécutives, visuospatiales et mnésiques (Cammisuli et Crowe, 2018; Fereshtehnejad et al., 2015; Goldman et al., 2013; Litvan et al., 2012). On considère généralement que la présence de troubles visuospatiaux indique une atteinte corticale postérieure tandis que les autres troubles sont le plus souvent attribuables à une atteinte sous-cortico frontale (Chaudhary et al., 2020; Robbins et Cools, 2014; Kehagia et al., 2013; Williams-Gray et al., 2009). Il importe cependant de bien nuancer les distinctions et interactions entre ces diverses fonctions cognitives.

1.3.3.1 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives correspondent à un ensemble de processus qui sous-tendent ou contrôlent l'investissement des ressources attentionnelles et les stratégies de traitement de l'information. Elles permettent donc la résolution de problème, et ce à partir de la définition d'un but et des intentions jusqu'à l'exécution réussie de l'action ou du processus (Dirnberger et Jahanshahi, 2013). On considère généralement qu'il existe trois fonctions exécutives de base (Lehto et al., 2003; Miyake et al., 2000) : 1) Le contrôle inhibiteur, qui implique un contrôle c'est-à-dire une gestion des opérations mentales, et en particulier de l'interférence, c'est-à-dire l'information conflictuelle qui

pourrait nuire à la procédure cognitive en cours (attention sélective); 2) La mémoire de travail, qui correspond à la capacité à retenir sur une période de quelques secondes une information, pendant l'exécution d'une autre activité mentale (Baddeley et Hitch, 1994; Smith et Jonides, 1999); 3) La flexibilité cognitive, qui permet l'adaptation aux changements (Diamond, 2013) ou aux exigences contextuelles. Bien que conçues et présentées séparément, ces trois fonctions exécutives n'évoluent pas de façon indépendante. Ainsi, le contrôle inhibiteur s'avère essentiel au bon fonctionnement de la mémoire de travail ou à la flexibilité cognitive, afin de réduire l'interférence ou l'exécution automatique des procédures automatisées. De la même façon, l'ensemble de ces trois fonctions s'avère essentiel pour les fonctions exécutives plus complexes telles que la planification des actions ou la résolution de problèmes (Collins et Koechlin, 2012; Lunt et al., 2012).

Il est possible de bien mettre en évidence le recours aux fonctions exécutives en faisant appel à diverses situations des AVQ (Ziemnik et Suchy, 2019). Ceci peut être fait à partir de la génération spontanée de scripts, c'est-à-dire la verbalisation des étapes ou séquences d'actions requise pour accomplir une tâche donnée (p.ex. cuisiner un plat, réparer une crevaison, planifier un voyage ...). De tels scripts impliquent une bonne intégrité des fonctions exécutives comme sélectionner les éléments pertinents, résoudre de multiples problèmes de façon séquentielle ou simultanée, adapter les solutions à des situations variables, planifier des actions appropriées, etc. (Godbout et Doyon, 1995; Sirigu et al., 1995). Toutefois, bien que les scripts exigent un recours aux fonctions exécutives, on reconnaît aussi que toute tâche implique aussi une certaine quantité de fonctions automatiques (Norman et Shallice, 1986; Shallice, 1982, 1988). Pensons notamment à des séquences d'actions et opérations mentales bien automatisées telles qu'ouvrir un emballage d'aliments lors de la préparation d'un repas, ou encore manœuvrer l'enchaînement automatique des lettres qui composent un mot ou une phrase. Dans la MP, il a été montré (Godbout et Doyon, 2000) que la capacité à évoquer des scripts était significativement atteinte, tant en ordre direct qu'en ordre inverse, mais

on ignore si ceci résulte des troubles exécutifs ou de troubles impliquant les actions automatisées. La question est d'autant plus pertinente qu'on a pu également montrer que les scripts surappris (par exemple, se coiffer) sont également perturbés.

En dehors des AVQ, il existe plusieurs tests neuropsychologiques couramment utilisés dans la pratique clinique pour mesurer les fonctions exécutives. Trois d'entre eux ont été sélectionnés dans le cadre de cette recherche en raison de leurs sensibilités à des aspects complémentaires des fonctions exécutives et parce qu'ils ont montré une bonne valeur prédictive de certaines AVQ (Semkovska et al., 2002; 2004). À cet égard, certaines épreuves de planification telles que le Trail Making test ou le Porteus Maze Test, auraient pu être utilisées dans la présente étude, mais des résultats antérieurs sur le sujet (Semkovska et al., 2002) n'ont pas montré une bonne valeur prédictive de ces tests.

Le premier de ces tests est la fluence verbale (Benton, 1968) au cours duquel les sujets doivent, à l'intérieur d'une minute, nommer le plus de mots commençant par la lettre P. Les noms propres et les mots de même famille (p.ex. déclinaisons de genre et de nombres) ne sont pas acceptés. Le même exercice doit ensuite être reproduit avec la lettre F et la lettre L. Un résultat pour chacune des parties de la tâche doit être totalisé. Cet outil possède une bonne fidélité interjuge ($\alpha = 0.70 - 0.88$) ainsi qu'une bonne sensibilité aux dysfonctions cognitives causées par des dommages aux lobes frontaux (Chan, 2001; Spreen et Strauss, 1998). Le test fait notamment appel à une inhibition des processus habituels et bien automatisés d'une recherche sémantique des mots afin d'élaborer une stratégie faisant davantage appel à une recherche lexicale basée sur l'orthographe.

Le second test est celui de Stroop (Stroop, 1935), qui évalue l'habileté à inhiber les processus automatiques de lecture et de nomination des couleurs, pour se concentrer sur une opération mentale inhabituelle; celle de nommer la couleur de l'encre avec

laquelle des noms de couleurs sont écrits. Le test comprend trois volets : 1) Condition de lecture, dans laquelle le sujet doit lire aussi rapidement que possible des noms des couleurs (bleu, vert, jaune et rouge) imprimés à l'encre noire; 2) Condition de dénomination, où le sujet doit nommer le plus rapidement possible la couleur des carrés qui lui sont présentés (bleu, vert, jaune et rouge); 3) Condition d'interférence, où le sujet doit nommer la couleur de l'encre dans laquelle les mots sont imprimés (bleu, vert, jaune et rouge), plutôt que de lire le mot, et ce le plus rapidement possible. Les résultats incluent le temps nécessaire pour accomplir chacune des conditions, le nombre d'erreurs pour la condition d'interférence et l'index du coût d'interférence. Ce dernier est calculé en soustrayant la condition de dénomination de la condition d'interférence. Il s'agit d'un test avec d'excellentes propriétés psychométriques de validité, consistance interne et fiabilité (Franzen et al., 1987; Spreen et Strauss, 1998).

Le troisième test est le Ruff 2 & 7 (Ruff et al., 1986). Il s'agit d'une tâche d'attention visuelle et d'annulation de chiffres incluant deux conditions. Dans la condition d'interférence simple, qui représente la moitié des essais, les chiffres 2 et 7 doivent être identifiés parmi des distracteurs constitués des lettres de l'alphabet. Dans la condition d'interférence complexe, qui englobe l'autre moitié des essais, les chiffres 2 et 7 à identifier se retrouvent parmi des distracteurs qui sont formés d'autres chiffres. Le nombre de bonnes réponses et d'erreurs est calculé pour chacun des essais. Dans le cadre de l'étude, deux scores ont été calculés, soit le score « vitesse » correspondant au nombre de cibles correctement identifiées dans le temps requis et le score « traitement de l'information » (*processing score*) correspondant au ratio des scores obtenus dans les conditions simples et complexes. Le test affiche une bonne fidélité test-retest et une bonne consistance interne (Lemay et al., 2004; Ruff et al., 1986).

1.3.3.2 Fonctions visuospatiales

Les fonctions visuospatiales sont de nature perceptuelle et impliquent un traitement cognitif complexe impliquant l'analyse, la synthèse, la discrimination et l'appariement (McPherson et Cummings, 2009). Toutefois, bien que cette sphère cognitive puisse être perturbée dans la MP (Lezak et al., 2012), l'étiologie de ces dysfonctions ne fait pas l'unanimité. D'ailleurs, on considère même que celles-ci pourraient être partiellement attribuables aux atteintes exécutives de la MP (Levin, 1990). À titre d'exemple, le rendement de patients MP à la copie et au rappel mnésique de la figure complexe de Rey dans cette dernière étude est caractérisé par un faible niveau d'organisation et par plusieurs omissions indiquant des troubles attentionnels et exécutifs.

1.3.3.3 Fonctions mnésiques

Le TCL-MP est aussi associé à des perturbations de la mémoire déclarative, c'est-à-dire des faits explicites récents (Yarnall et al., 2014). À cet égard, les résultats de l'étude de Yarnall et al (2014) suggèrent même que celle-ci est la dimension cognitive la plus fréquemment perturbée dans le TCL-MP (15.1%) suivie des fonctions visuospatiales (13.2%), de l'attention et de la mémoire de travail (12.3%) et des fonctions exécutives (11%). Toutefois, les tâches de mémoire utilisées dans cette étude dépendent toutes des fonctions exécutives et visuospatiales, ce qui permet légitimement de douter de la validité d'une conclusion centrée sur les troubles proprement mnésiques. Une étude mieux définie à cet égard confirme l'implication des fonctions exécutives dans les déficits mnésiques du TCL-MP (Brønneck et al, 2011). De fait, on estime que les difficultés en mémoire déclarative retrouvées chez les patients MP sans démence sont secondaires aux déficits exécutifs de la MP (Zgaljardic et al., 2003). Plus

spécifiquement, on considère qu'ils engendrent des troubles d'encodage et de récupération de l'information, en raison des déficits sur le plan de l'attention, de la mémoire de travail, de l'organisation sémantique de même qu'en raison de réponses impulsives (Brønneck et al, 2011).

En somme, notre conceptualisation du TCL-MP a évolué de façon significative depuis la création des critères de la MDS (2012), ceux-ci ayant permis une homogénéisation des protocoles de recherche. Ultimement, l'application de ces critères a montré que le TCL-MP implique plusieurs domaines cognitifs pouvant s'exprimer isolément (domaine simple) ou ensemble (domaines multiples). Toutefois, peu d'études se sont intéressées à savoir si le TCL-MP, tel que défini par les critères de la MDS et mesurés avec les tests neuropsychologiques, se répercute significativement sur les AVQ, ce qui soulève la controverse.

1.4 Controverses entourant le TCL-MP

1.4.1 Limites de l'évaluation neuropsychologique et validité écologique

Malgré les critères de la MDS qui permettent une meilleure homogénéisation du concept de TCL-MP dans les protocoles de recherche, il demeure néanmoins que les méthodes d'évaluation cognitive du TCL-MP présentent certaines limites (Goldman et al., 2018). Par exemple, les fiabilités et validités psychométriques des différents tests neuropsychologiques ne sont pas toutes équivalentes dépendamment du contexte ou des populations cliniques dans lesquels ils ont été développés (Goldman et al., 2015b; Stebbins, 2007). Par conséquent, ces tests ne sont pas toujours appropriés ou adaptés au TCL-MP (Lezak et al., 2012). De plus, il existe parfois des fluctuations de l'intensité

des déficits cognitifs dans la MP, ce qui ajoute à l'incertitude ou l'inconsistance des prises de mesures uniques à partir de tel ou tel test (Goldman et al., 2018). Finalement, l'utilisation de tests neuropsychologiques est parfois qualifiée de sous-optimale, car ces tests ne tiennent pas compte d'une importante variabilité des fonctions requises à travers les AVQ. Autrement dit, ils présentent une faible validité écologique (Chaytor et al., 2003).

En neuropsychologie, le concept de validité écologique fait référence au postulat que les observations faites en laboratoire ou à partir de mesures psychométriques reflètent les comportements réels en milieu naturel (Schmuckler et al., 2001). Or, les tests psychométriques, bien que couramment utilisés en pratique clinique, sont souvent décriés pour leur faible validité écologique (Ziemiak et Suchy, 2019). En effet, ceux-ci présentent des corrélations faibles à modérées avec les mesures de fonctionnement quotidien (Chaytor et al., 2003; Oduha et al., 2005). Par exemple, deux des tests exécutifs parmi les plus utilisés, le « *Trail Making Test* » et le « *Stroop Colour Word Interference Test* », expliquent à peine 18 à 20% de la variance observée dans les habiletés au quotidien, telles que mesurées par la *Brock Adaptive Functioning Questionnaire* (BAFQ) (Dywan et Segalowitz, 1996), une mesure présumée fiable du fonctionnement dans les AVQ. On considère généralement que les tests d'évaluation neuropsychologiques traditionnels ne font pas suffisamment appel aux contextes et aux routines requises dans les AVQ pour mesurer adéquatement les perturbations observables dans un environnement naturel (Chaytor et al., 2003; Chaytor et al., 2006; Farias et al., 2003). Conséquemment, le TCL-MP, bien défini sur le plan psychométrique, reste encore mal défini sur le plan de ses manifestations dans les AVQ.

Bien qu'elle présente des limites certaines, l'utilisation de questionnaires demeure néanmoins parmi les méthodes les plus proches de l'observation naturelle pour apprécier le fonctionnement dans les AVQ. Dans le cadre de cet essai doctoral, c'est le questionnaire BAFQ qui fut utilisé. Ce questionnaire de 64 items permet l'analyse

quantitative de 12 domaines comportementaux impliquant diverses fonctions cognitives, notamment la planification, l'initiation, la flexibilité, la vigilance, l'attention, la mémoire, l'éveil, les émotions, l'impulsivité, l'agressivité, l'adaptation sociale et l'empathie. Ces domaines cognitifs et comportementaux sont ceux qui apparaissent généralement dans les syndromes dysexécutifs sévères tels que lors de dommages au cortex préfrontal (Dywan et Segalowitz, 1996). Deux versions du questionnaire sont administrées, l'un au patient, l'autre à l'aidant naturel. Chaque question demande d'estimer sur une échelle de 0 (très rarement) à 4 (presque toujours) la fréquence à laquelle un comportement est observé. L'échelle possède de bonnes qualités psychométriques, particulièrement une excellente consistance interne ($\alpha = 0.92$) (Chaytor et al., 2006). Par ailleurs, la plupart des sous-échelles de la BAFQ affichent des corrélations modérées avec la *Dysexecutive Questionnaire* (DEX), un autre outil basé sur un ensemble de questions adressées au patient et visant à évaluer les fonctions exécutives (Chaytor et Schmitter-Edgecombe, 2007).

Le principal obstacle des questionnaires réside toutefois dans leur grande subjectivité et leur dépendance complète à l'autoappréciation. Ce problème est encore plus important lorsque ces questionnaires sont administrés à des patients avec troubles exécutifs, lesquels se caractérisent notamment par une anosognosie, c'est-à-dire un manque d'autocritique face à ses propres déficits. De ce fait, il s'avère que les patients diagnostiqués avec la MP sous-estiment l'ampleur de leurs difficultés (Michon et al., 1994, Orfei et al., 2018). À l'inverse, leurs proches aidants tendent à les surévaluer (Chevignard et al., 2000), ce qui réduit alors la validité écologique de telles mesures.

Une autre approche utilisée pour évaluer les conséquences des troubles cognitifs sur les AVQ se base sur l'observation naturelle des comportements. La « *Kitchen Behavioral Scoring Scale* » (KBSS) a été développée à cette fin et montrée sensible chez des patients atteints de schizophrénie (Semkovska et al., 2004), une population clinique qui présente des troubles exécutifs bien documentés. Cette échelle

comportementale s'applique à une tâche de préparation d'un repas comprenant quatre plats (incluant soupe en boîte, portion de viande hachée, patates bouillies et mélange à gâteau). Les quatre plats en question doivent être planifiés et réalisés par le participant lui-même et complétés avec le moins d'écart de temps possible entre le premier et le dernier plat. Aucune limite de temps n'est imposée. Toutefois, il est indiqué qu'il faut réaliser la tâche aussi rapidement que possible et que les expérimentateurs ne peuvent pas aider. Les ingrédients requis sont disposés sur un comptoir parmi plusieurs autres et les recettes écrites demeurent disponibles tout au long de l'expérimentation. Celles-ci ne décrivent que les grandes lignes des procédures et non les actions spécifiques à réaliser ni l'ordre dans laquelle elles doivent être complétées. La KBSS implique donc plusieurs habilités exécutives permettant de réaliser, tantôt séquentiellement, tantôt simultanément, diverses tâches quotidiennes de complexité variable, ce qui est conforme aux critères d'une multitâche tels que définis par Burgess (2000). En ce sens, la KBSS représente un outil intéressant pour l'évaluation écologique des fonctions exécutives du TCL-MP.

Dans le but de quantifier la performance et d'évaluer les stratégies utilisées pour compléter les plats, la séquence d'actions de chaque participant est comparée à une séquence d'action optimale prédéfinie (voir figure 2). Cette dernière est la séquence qui permet de compléter les quatre plats avec le plus court délai temporel. Les actions sont cotées à partir de macrostructures qui correspondent à chacun des plats à préparer. Ces macro-étapes sont à leur tour divisées en microétapes qui correspondent à chacune des actions nécessaires à la réalisation d'une macro-étape. Chacune des étapes qui ne correspondent pas à la séquence optimale préétablie est considérée comme une erreur. Il y a six types d'erreurs possibles dans la KBSS (voir figure 2):

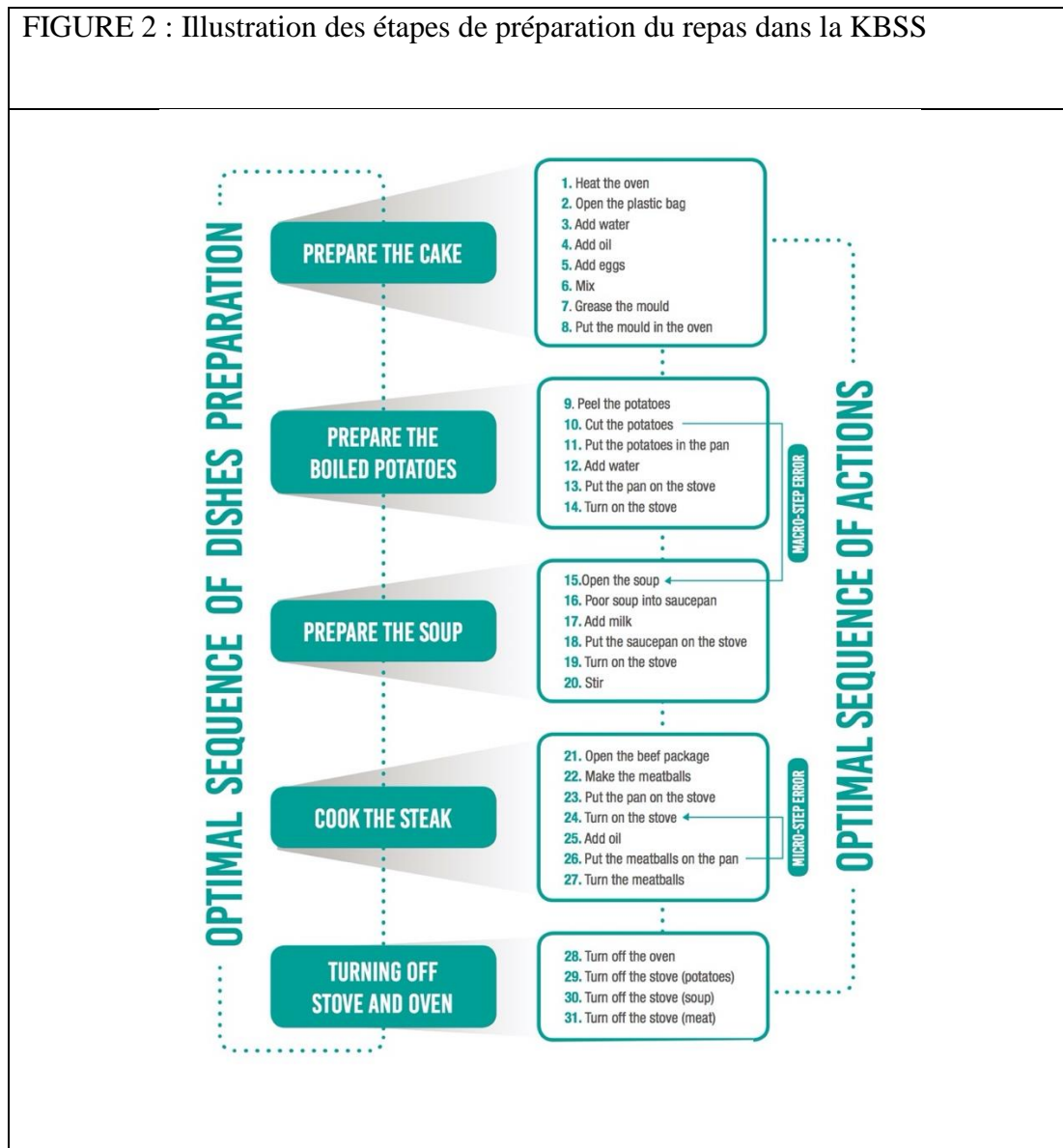
1. **Séquence des Plats:** Afin de réaliser la tâche de façon optimale, les sujets doivent respecter une séquence précise et prédéfinie pour la préparation et la réalisation des plats. Ils doivent débiter la préparation du repas avec le dessert,

suivi des pommes de terre, puis de la soupe et terminer avec la viande. Une variation de cet ordre allonge systématiquement le temps de préparation et est notée comme une erreur de séquence.

2. **Séquence des macro-étapes** : En plus de respecter une séquence prédéfinie des plats, il est essentiel de respecter un certain ordre des actions à accomplir entre les plats (macro-étapes). Par exemple, l'interruption de la préparation des pommes de terre pour commencer la soupe n'est pas une séquence qui optimise le temps disponible et sera donc considérée comme une erreur de macro-étape.
3. **Séquences des microétapes** : La préparation de chaque plat implique également des séquences d'action (microétapes) qui doivent être respectées pour optimiser le temps disponible. Par exemple, mettre la viande dans la poêle avant d'allumer le rond du four est considéré comme une erreur de microétape, en raison de la perte de temps qu'elle occasionne. Notons cependant que la séquence optimale tolère certaines inversions des microétapes lorsque celles-ci n'influencent pas le temps total de préparation ou de cuisson.
4. **Omissions** : Ces erreurs sont des oublis d'une ou plusieurs des microétapes durant la préparation du repas.
5. **Répétitions** : Ces erreurs s'observent lorsqu'une ou plusieurs microétapes se répètent inutilement.
6. **Vérifications** : Il s'agit de la fréquence des vérifications par plats. Il y a des vérifications optimales et d'autres qui ne le sont pas. Une vérification optimale est effectuée quand le sujet attend à la fin d'une macro-étape avant de vérifier la cuisson d'un autre plat. À l'inverse, une vérification non optimale survient quand le sujet interrompt la préparation d'une macro-étape pour vérifier la cuisson d'un autre plat.

En plus des six types d'erreurs possibles, la performance à la KBSS se mesure globalement par le **délai temporel entre le premier et le dernier plat** complété. Il s'agit du score global.

FIGURE 2 : Illustration des étapes de préparation du repas dans la KBSS



C'est à partir de la KBSS que le TCL-MP sera étudié dans cet essai doctoral. La prochaine section porte sur les études s'intéressant à la mesure des impacts fonctionnels du TCL-MP à partir de ce type de méthodes.

1.4.2 Les impacts fonctionnels du TCL-MP

Il importe de rappeler que, contrairement à la démence, un niveau de fonctionnement relativement préservé dans les AVQ constitue une des caractéristiques essentielles au TCL (Emre et al., 2007; American Psychiatric Association, 2013). Cependant, il n'existe aucune définition formelle ni aucune ligne directrice sur la méthode d'évaluation à préconiser afin de mesurer adéquatement l'impact fonctionnel du TCL-MP. De plus, plusieurs études tendent à montrer que les AVQ sont perturbées de façon précoce dans la MP. Par exemple, Rosenthal et al (2010) ont montré une forte relation entre la « *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory* », un questionnaire mesurant le niveau de fonctionnement au quotidien, avec des mesures globales du rendement cognitif telles que la MMSE et la DRS-2 chez des patients MP sans démence. De façon similaire, Leroi et ses collaborateurs (2012) ont montré à partir de la « *Parkinson Disease Questionnaire* », de la « *Schwab and England Scale* » et d'autres questionnaires similaires que le TCL-MP a un impact négatif sur les AVQ. D'autres résultats obtenus par Kulisevsky et al (2013) à la « *PD-Cognitive Functional Rating Scale* » suggèrent aussi la présence de déficits fonctionnels dès les premiers stades de la maladie. Plus récemment, Becker et al (2020) en sont venus à des constats similaires à partir de la « *Pfeffer Functional Activities Questionnaire* ». Toutefois, comme nous l'avons mentionné plus haut, les réponses à ces questionnaires sont le plus souvent biaisées par une perception subjective et une mauvaise autoappréciation et

reflètent donc mal le fonctionnement réel dans les AVQ (Argüelles et al., 2001; Shulman et al., 2006; Loewenstein et al., 2001).

L'utilisation de jeux de rôle et l'observation naturelle au cours de tâches tirées des AVQ constituent de meilleures approches que les questionnaires. D'ailleurs, il existe différentes tâches de ce genre, mais celles-ci ont été relativement peu utilisées dans le contexte de la MP (Goldman et al., 2018). À cet égard, Young et al (2010) ont montré, à partir de la « *Everyday Cognition Battery* », un outil basé sur des vignettes en lien avec les AVQ (gestion des finances, préparation de repas, etc.), que le fonctionnement quotidien serait perturbé dans la MP sans démence. Dans une étude réalisée par Manning et al (2012), des patients MP non-déments ont montré une performance inférieure durant la « *Standard Hopkins Medication Schedule* » qui consiste d'une épreuve simulée de gestion de médication. D'autres résultats obtenus par Foster et al (2014) ont montré que les patients MP non-déments ont montré une performance inférieure à la plupart des sous-tâches de la « *Performance Assessment of Self-care Skills* », une batterie mesurant diverses activités quotidiennes simples (p.ex. cuisiner des muffins, réchauffer une soupe en canne, envoyer un chèque par la poste, etc.). Il est à noter que les études impliquant la simulation de tâches quotidiennes rapportées jusqu'à maintenant impliquaient des patients MP sans démence et non pas spécifiquement des patients présentant un TCL-MP.

À ce sujet, une étude réalisée par Martin et al (2013) a montré que des patients présentant un TCL-MP performant moins bien que des sujets sains lors d'une tâche de gestion financière. Une autre étude sur le sujet est celle de Pirogovsky (2014a). D'un point de vue méthodologique, cette dernière est supérieure puisqu'elle rencontre le deuxième niveau des critères de la MDS qui permet de qualifier le type de TCL-MP. De plus, celle-ci implique des jeux de rôle à propos de la gestion des finances, de la médication et de la préparation de repas. Les conclusions de cette étude suggèrent que les patients TCL-MP performant moins bien à ces tâches. Cependant, les tailles d'effet

trouvées demeurent petites à modérées. En 2016, Glonnegger et ses collaborateurs ont montré à partir du « *Multiple Object Test* », une épreuve mesurant les AVQ à partir de commandes verbales (p.ex. allumer une chandelle, boire un verre d'eau), que les patients TCL-MP présentent des difficultés et que ceux-ci commettent davantage d'erreurs du type « *perplexity* » (c-à-d. un fonctionnement par essais/erreurs). Plus récemment, Sulzer et al (2020) ont montré à partir de la « *Erlanger Test of Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment* », qui évalue le fonctionnement quotidien en 6 sous-tests (p.ex. préparer une tasse de thé, changer l'heure sur une horloge, ...), que les patients TCL-MP montrent une performance globalement inférieure aux patients MP sans TCL. Au meilleur de notre connaissance, la dernière étude portant sur le sujet de l'impact fonctionnel du TCL-MP est celle de Schmitter-Edgecombe et al (2021). Celle-ci rencontre le deuxième niveau des critères de la MDS pour le TCL-MP et a pour but de comparer trois groupes de patients (i.e. TCL-MP, TCL et des sujets sains). Cette étude implique des tâches basées sur l'observation directe et sur la performance (i.e. *Six Activities Task* et la *Medication Management Abilities Assessment*) de même qu'un questionnaire mesurant le fonctionnement au quotidien (*Instrumental Activities of Daily Living – Compensation Scale*). Les résultats obtenus dans cette étude montrent que les patients TCL-MP et les patients TCL éprouvent des difficultés à l'ensemble des tâches mesurant les AVQ et que ceux-ci rapportent plus de plaintes dans les questionnaires. Les résultats suggèrent toutefois que les groupes TCL-MP et TCL commettent des erreurs qualitativement différentes. Plus précisément, les patients TCL-MP sont plus lents et sont moins efficaces dans leurs actions (i.e. irrelevant off task errors) tandis que les patients TCL tendent à commettre plus d'omissions.

En somme, les quelques études portant sur l'impact du TCL-MP dans les AVQ suggèrent que celui-ci a un impact significatif. Toutefois, ces études ont jusqu'à maintenant utilisé principalement des méthodes indirectes basées sur des questionnaires, des récits de scripts, des jeux de rôles ou des tâches plutôt simples. En

outre, peu d'entre-elles n'ont directement cherché à observer et quantifier les actions posées par des patients avec TCL-MP au cours d'une AVQ complexe. Le présent projet de recherche tente de remédier à cette lacune.

1.5 Objectifs et hypothèses de recherche

1.5.1 Objectifs de recherche

Cet essai doctoral se penche sur la question de l'impact du TCL-MP dans une AVQ. L'objectif est de vérifier et, le cas échéant, mesurer cet impact. Le travail constitue une analyse secondaire de données obtenues au cours des années 1998 à 2001, dans le cadre d'un programme de recherche plus large portant sur les troubles cognitifs et moteurs de la MP (Bédard et al., 2004). En effet, certains des participants à ce programme élargi de recherche ont été filmés au cours d'une AVQ.

Étant donné la prééminence des dysfonctions exécutives dans le TCL-MP et le fait que ces dernières sont fortement sollicitées dans des situations multitâches, le choix de l'AVQ s'est arrêté sur la préparation et l'exécution d'un repas. Cette dernière constitue en effet une tâche complexe qui demande la planification, l'initiation, l'interruption et la vérification de multiples tâches simultanées en plus du maintien en mémoire de travail de plusieurs informations et d'une coordination de multiples routines réalisées plus ou moins automatiquement. La méthode utilisée pour quantifier les actions au cours de la préparation d'un repas est la « *Kitchen Behavioral Scoring Scale* » (KBSS) développée précédemment auprès de patients atteints d'une schizophrénie (Semkowska et al., 2004), une population clinique connue pour son syndrome dysexécutif.

Outre les manifestations du TCL-MP dans une AVQ, cette étude vérifiera aussi les relations possibles entre les scores obtenus à la KBSS et ceux obtenus à un questionnaire sur les fonctions exécutives, le « Brock Adaptive Functioning Questionnaire » (BAFQ), de même qu'à trois tests neuropsychologiques sensibles aux fonctions exécutives, soit le « *Ruff 2 & 7* », la tâche de fluence verbale et le test de « *Stroop* ».

1.5.2 Hypothèses de recherche

L'hypothèse principale de cet essai doctoral stipule que la présence d'un TCL-MP se manifestera par des perturbations comportementales observables sur les plans qualitatifs et quantitatifs au cours d'une tâche de préparation d'un repas. Plus précisément, on s'attend à ce que la KBSS permette d'objectiver un plus grand nombre d'erreurs des actions dans les situations impliquant des comportements d'initiation, de planification, de vérification, d'alternance et de partage de l'attention. En revanche, les situations de la tâche qui requièrent l'exécution automatique de comportements devraient se trouver intactes (Muslimović et al., 2007).

Comme hypothèse secondaire et exploratoire, il est postulé que la sévérité des déficits comportementaux observés à la KBSS montre des corrélations significatives avec la sévérité des dysfonctions exécutives observées au questionnaire BAFQ et aux tests neuropsychologiques.

CHAPITRE II

ARTICLE : Real Impact of a Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease
as Measured With the Kitchen Behavioral Scoring Scale

(Impact reel du trouble cognitif léger de la maladie de parkinson tel que mesuré par
l'échelle « Kitchen Behavioral Scoring Scale »)

2.1 Résumé français de l'article

CONTEXTE : Dans la maladie de Parkinson, la démence et le trouble cognitif léger (TCL-MP) sont fréquemment présents et se distinguent l'un de l'autre par la sévérité du déclin cognitif qui affecte les activités de la vie quotidienne (AVQ) dans la démence, et par un déclin cognitif léger, dans le TCL. Cette perspective reste cependant controversée en raison de la démonstration de déficits qui ont pu être observés dans certaines AVQ chez les patients atteints d'un TCL-MP, à partir d'instruments autres que les tests neuropsychologiques traditionnels (Leroi et al., 2012 ; Pirogosvsky et al., 2014; Sulzer et al., 2020; Schmitter-Edgecombe et al., 2021).

OBJECTIF : La présente étude vise à vérifier si le TCL-MP a un impact néfaste sur une AVQ de préparation d'un repas, à partir d'une méthode d'observation directe et d'une échelle de cotation comportementale.

MÉTHODE : Dix patientes atteintes de TCL-MP et dix volontaires sains appariés pour l'âge et l'éducation ont été évalués avec l'échelle « Kitchen Behavioral Scoring Scale » (KBSS), en plus de tests neuropsychologiques des fonctions exécutives et du « Brock Adaptive Functional Questionnaire » (BAFQ). Les participants devaient préparer le repas le plus rapidement possible et terminer les quatre plats en même temps. Le résultat principal du KBSS était l'intervalle de temps entre le premier et le dernier plat. Les autres résultats comprenaient le nombre d'erreurs effectuées dans la séquence des plats, le nombre d'alternances entre les macro-étapes, le nombre d'inversions entre les microétapes ainsi que dans le nombre de vérifications, omissions ou répétitions inappropriées.

RÉSULTATS: Les patients atteints de TCL-MP ont montré un intervalle de temps entre le premier et le dernier plat significativement plus long que les volontaires sains. Les patients avec TCL-MP ont également montré un plus grand nombre d'erreurs que

les volontaires sains dans la séquence des plats, les alternances entre les macro-étapes et les vérifications non optimales. Des corrélations significatives ont été observées entre le résultat primaire et les performances dans les tests neuropsychologiques exécutifs de Ruff et Stroop.

CONCLUSION: Le TCL-MP semble avoir un impact néfaste sur les AVQ complexes comme la préparation d'un repas et cet impact peut être détecté par des tests neuropsychologiques des fonctions exécutives.

2.2 Article intégral en version originale anglaise

REAL IMPACT OF A MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE AS MEASURED WITH THE KITCHEN BEHAVIORAL SCORING SCALE

**Francis Germain¹; Francois Paquet²;
Sylvain Chouinard³; Pierre Blanchet³; Marc-André Bédard^{1,4}**

- 1- Department of Psychology, UQAM, Montreal, Canada
- 2- Department of Psychology, Brébeuf college, Montreal, Canada
- 3- André Barbeau Movement Disorder Unit, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, Canada
- 4- McGill Centre for Studies in Aging, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Canada

Key words: MCI, Parkinson, Behavior, Cognition, Executive functions, Neuropsychology, Ecology

Address for correspondence and reprint requests:

M.A. Bedard, PhD
Department of Psychology
UQAM, P.O. Box 8888, Station Downtown
Montreal, QC, H3C 3P8, Canada
E-mail : bedard.marc-andre@uqam.ca

Abstract

In Parkinson's Disease, dementia and Mild Cognitive Impairment (MCI) are frequently present and can be distinguished from each other by the severity of the cognitive decline which affect activities of daily living (ADL) in dementia but not significantly in MCI. However, this view has been compromised by the demonstration that ADL impairments can be detected in PD with MCI (PD-MCI) if instruments other than the traditional neuropsychological tests are used (Leroi et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014; Sulzer et al., 2020; Schmitter-Edgecombe., 2021). **Objective:** The present study aimed at verifying whether PD-MCI has a detrimental impact in the ADL of preparing a four dishes meal, using direct observation and a Kitchen Behavioral Scoring Scale (KBSS). **Methods:** Ten female patients with PD-MCI, and ten healthy volunteers matched for age and education were assessed with the KBSS, in addition to neuropsychological tests of executive functions and the Brock Adaptive Functional Questionnaire (BAFQ). Participants were required to prepare the meal as fast as possible, and to complete all the four dishes at the same time. KBSS primary outcome was the first-to-last dish time interval. Other outcomes were the number of occurrences of specific action errors in respect with dishes sequences, macro-step switchings, microstep inversions, as well as inappropriate verifications, omissions or repetitions. **Results:** Patients with PD-MCI showed a significantly longer first-last dish's time interval, than healthy volunteers. PD-MCI patients showed also greater numbers of errors than healthy volunteers in the dishes sequencing, macro-step switching, and non-optimal verifications. Significant correlations were observed between the primary outcome and performances in the executive neuropsychological tests of Ruff and Stroop. **Conclusion:** PD-MCI may have a detrimental impact in complex ADL such as cooking a meal, and this impact may be detected by neuropsychological tests of executive functions.

Introduction

Mild cognitive impairment (MCI) is known to occur in between 20 and 50 % of patients with Parkinson's Disease (PD) (Goldman & al., 2018), and is considered as a primary risk factor for developing dementia. Actually, MCI and dementia differ from each other by the severity of the cognitive decline which affect activities of daily living (ADL) in the latter but not significantly in the former. However, evidence suggest that ADL impairments can be detected in PD with MCI (PD-MCI) if instruments of good ecological validity are used (Leroi & al., 2012; Pirogovsky & al., 2014a; Sulzer et al., 2020; Schmitter-Edgecomb et al., 2021).

Ecological validity refers to the reliability of tests to accurately reflect real life performances (Schmuckler, 2001). In this respect, traditional neuropsychological instruments, while useful to detect cognitive disturbances, are poorly adapted to reliably estimate performances in ADL (Royall & al., 2007). This is particularly true for executive tests (Chaytor & al., 2006), which are known to be among the most frequently affected disturbances in PD-MCI (Cammissuli & Crowe, 2018; Janvin & al., 2006; Litvan & al., 2012).

Questionnaires to patients or their caregivers could be helpful to estimate ADL (Loewenstein et al., 2001), but answers to those are generally biased by factors such as anosognosia, social desirability, or by questions evaluating ADL as a whole, instead of its multiple steps or components. Some authors have used verbal description of ADL scripts to better appraise the impact of PD-MCI in ADL (Godbout & Doyon, 2000; Zalla & al., 2000). However, there is a disparity between verbalizing how we would act in a given situation and actually performing in the real context. It seems therefore that the best assessment of the impact of PD-MCI on daily activities would be by direct observation and quantification during an ADL. This approach has been used with success in other clinical population (i.e., schizophrenia) characterized by executive

deficits, using the Kitchen Behavioral Scoring Scale (KBSS) (Semkowska & al., 2002; 2004). We therefore used this approach here to verify the real impact of MCI in PD using the KBSS.

Methods

Subjects

Two groups of subjects were constituted for this study, including 10 healthy female volunteers recruited from advertisements in the local community, and 10 female patients with a PD-MCI recruited at the André Barbeau Movement Disorder Center of the “Centre hospitalier de l’Université de Montréal” (CHUM). All participants have signed an informed consent form approved by the CHUM research ethic committee. Participants of the two groups were matched for age, and education level. Neurological examination was done by neurologists specialized in movement disorders and diagnosis of PD was based on the presence of an akineto-rigid syndrome, with or without resting tremor, and a positive reactivity (>30%) to levodopa. PD severity ranged from II to III on the Hoehn & Yahr stages. The first level of the MDS task force guidelines (Litvan et al., 2012) was used to confirm the presence of a PD-MCI, with a score higher than 130 in the DRS-2 and of 27 on the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Pirogovsky & al., 2014b). Dementia was excluded by using DSM-IV criteria and a cut off score lower than 130 in the DRS-2. A score over 13 on the Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage & al., 1982) was used to exclude participants with evidence of anxio-depressive symptoms. Patients showing prominent autonomous dysfunctions, axial symptoms, dystonia, or oculomotor dysfunctions were excluded to avoid the inclusion of other parkinsonian syndromes. History of head injury, stroke, neurosurgery or psychiatric disorder were also considered as exclusion criteria.

The Kitchen Behavioural Scoring Scale (KBSS)

In order to assess executive planning and multitasking during a daily activity, all participants had to perform a meal of four dishes (can soup, ground meat, boiled potatoes, and brownie cake mix). Because women are generally more familiar to such a daily activity than men, the present study was conducted only with female participants. Recipes were given to them and remained available during the course of the experiment. No help was provided from the examiner. The experiment took place in a kitchenette of the hospital, and all subjects were video recorded for later scoring.

Actions during the meal preparation were scored by using the Kitchen Behavioral Scoring Scale (KBSS) developed by Semkowska & al., (2002; 2004). This method is based on a predefined optimal sequence of actions allowing to complete the meal within the shortest time, and with the smallest delay between the first and last dishes. Actions must be scored by two independent observers, according to a hierarchical organization in which one dish of the meal corresponds to a macro-step, while the multiple actions required to complete a given dish correspond to micro-steps (see Figure 3.1). Macro and micro-steps that do not fit into its predefined place of the optimal sequences were considered as errors.

There were six types of errors:

1) **Dishes planning errors:** To be as efficient as the predefined optimal sequence, participants had to begin the meal with the preparation of the desert, followed by the potatoes, the soup, and the meat (See figure 3.1). The cooking of dishes occurs during the preparation of the others. Any inversion in the optimal sequence of dishes elongates the preparation time and was therefore quoted as a dish planning error.

2) Macro-step switching errors are characterized by the occurrence of a switch from a dish to another one at the wrong step. For example, interrupting the preparation of the potatoes following their peeling and cutting, in order to begin the soup preparation is not an optimal sequence of action and is therefore considered as a macro-structure switching error (see figure 3.1).

3) Inversion errors are made when there is an inappropriate inversion of actions (micro-steps) within one macro-step. For example, putting the meat in the frying pan before turning on the stove is a micro-step error, because it may not be considered as an optimal sequence of action (cooking time elongation). It is noteworthy that the optimal sequence of action tolerates inversion of some specific micro-steps (adding water, oil, eggs, interchangeably) if they do not elongate the preparation time.

4) Omission errors is made when a micro-step has been forgotten during the preparation of a dish. Forgetting a given ingredient or to whip the mix during brownies preparation are considered as omissions.

5) Repetition errors is made when a micro-step action has been repeated. Putting twice the same ingredient is a repetition.

6) The number of non-optimal verifications occurred when subjects interrupt the preparation of a dish to check the cooking of another one. Such errors were not considered however if verifications occurred at the end of the meal or between macro-steps.

In addition to these six types of errors, the **first to last dish time interval** was also measured as the primary outcome and a general estimate of the whole performance.

<Insert Figure 3.1 about here>

Previous studies (Semkowska & al., 2002; 2004) have found good relationships of the KBSS with neuropsychological tests of attention and executive functions, but not with tests of memory, language or visuospatial abilities. Best predictive values were observed with D-KEFS version (4 conditions) of the Stroop Interference Task (Delis, Kaplan & Kramer, 2001), the Ruff 2 & 7 Selective Attention Test (Ruff, Evans & Light, 1986), and the verbal fluency test (COWA) with the letters PFL (Benton, 1968). These three tests were therefore administered to all participants of the current study to assess their predictive value of the KBSS performances in PD-MCI.

All patients with PD-MCI were also assessed for their everyday functioning using the Brock Adaptive Functioning Questionnaire (BAFQ) (Dywan & Segalowitz, 1996), requiring both the patients and informants to rate on a Likert-type scale from 0 (hardly ever/never) to 4 (almost always) how often they observe each of 68 dysexecutive behaviours. This scale is divided into 12 sub-scales assessing the following executive domains: planning, initiation, flexibility, excess caution, attention, memory, arousal level, emotionality, impulsivity, aggressiveness, social monitoring and empathy. The internal consistency of this scale was previously found to be excellent ($\alpha = 0.92$). The 12 sub-scales were each calculated as average scores based on the total number of items. The BAFQ was not administered to the control subjects.

Analysis

The two groups of subjects were compared to each other on sociodemographic and clinical features using ANOVAS. Such ANOVAS were also performed for the comparisons of non-independent variables such as the KBSS and each

neuropsychological test of executive functions (Stroop, COWA, and Ruff) which were not all normally distributed. Pearson's correlational analyses were performed between the KBSS abnormal performances and both the BAFQ subscales as well as the neuropsychological tests of executive functions. Correlations were also performed between the KBSS and the Hoehn & Yahr scale.

Results

Table 1 shows the sociodemographic and clinical features of both groups. The two groups of subjects were normally distributed on age and years of education. Most of our variables showed a skewness and kurtosis ranging between -2 and +2 while only a few variables showed values slightly below or above that range. A recent study showed that ANOVAs are still robust statistical analysis when variation from normality is not extreme (Blanca et al., 2017). No difference was observed on age and level of education, nor on the GDS score. As expected, DRS-2 scores were confirmed to be lower in patients with PD-MCI than in control subjects. ANOVAS performed on the three executive tests revealed no between group difference on the COWA, but significant differences on the Stroop inhibitory score ($F = 6,936$ $p < .05$ $d = .28$), completion time ($F = 5,844$ $p < .05$ $d = .25$) and interference cost index ($F = 4,537$ $p < .05$ $d = .20$) as well as on the Ruff 2 & 7 speed performance ($F = 8,928$ $p < .01$ $d = .33$), and processing time ($F = 4,993$ $p < .05$ $d = .21$).

<Insert Table 1 about here>

The KBSS primary endpoint was significantly different between the two groups ($F = 6,184$, $p < .05$ $d = .26$) with a First-to-Last Dish Time Interval of 17 minutes in PD-MCI and of 7.5 minutes in the healthy participants. Figure 3.2 shows the other between

group differences in the KBSS including the Dishes Planning Errors ($F = 12,991$, $p < .01$ $d = .42$), the Macro-Step Switching Errors ($F = 6,444$, $p < .05$ $d = .26$) and the Non-Optimal Verifications ($F = 6,734$, $p < .05$ $d = .27$). No significant differences were found between the two groups on any of the KBSS Micro-Steps errors including Inversions, Omissions, and Repetitions (See Figure 2).

<Insert Figure 3.2 about here>

Correlational analyses are summarized in Table 2. The two tests of executive functions found to be affected in PD-MCI and showed correlations with the KBSS. More precisely, the Stroop Flexibility score showed a significant correlation with the First-to-Last Dish Time Interval ($r = .79$; $p = .007$) and the Stroop Interference score showed a negative correlation with the Dishes Planning Errors ($r = -.67$; $p = 0.34$). Moreover, the Ruff Speed score showed a significant negative correlation with the First-to-Last Dish Time Interval ($r = -.73$; $p = 0.17$) while the processing score showed a positive correlation with Dishes Planning Errors ($r = .69$; $p = 0.27$). The BAFQ (patient version) flexibility score also showed significant positive relationship with the KBSS Dishes Planning Errors ($r = .67$; $p = 0.36$) and the impulsivity score showed significant negative relationship with the KBSS Non-Optimal Verifications ($r = -.69$; $p = 0.28$). None of the three tests of executive function or BAFQ (patient or informant version) showed significant correlation with the Macro-Steps Switching Errors. No significant correlation was found between KBSS performances and the severity of the disease, as measured with the Hoehn & Yahr scale.

<Insert Table 2 about here>

Discussion

The primary aim of this study was to determine if patients with PD-MCI can present with disturbances in a usual ADL such as preparing a meal. Results obtained in the KBSS showed poorer performances and more behavioral errors in PD-MCI than in control subjects. Poor Dishes Planning, wrong Macro-Steps Switching and multiple Non-Optimal Verifications together resulted in difficulties to complete all dishes within a short interval. These results are concordant with previous studies using artificial scenarios, questionnaires and performance-based task in patients with PD-MCI (Leroi & al., 2012; Pirogovsky & al., 2014a; Sulzer & al., 2020; Schmitter-Edgecombe et al., 2021) or in PD patients without dementia (Rosenthal & al., 2010; Manning & al., 2012). Such results might therefore jeopardize the concept of MCI per se, which is currently defined as slight cognitive deficits measurable in neuropsychological tasks, but without significant impacts on ADL (Litvan & al., 2012, Petersen & al., 2001) and suggest that we might have to adjust the way we support people with PD-MCI in their daily activities.

Contrary to the KBSS Macro-steps found to be affected in PD-MCI, Micro-steps measurements, including Inversions, Omissions, and Repetitions were all similar between PD-MCI and healthy participants, suggesting that contrary to planning and other executive functions, the well-established daily routines can be very well performed. This is concordant with previous finding (Godbout & Doyon, 2000; Zalla & al., 2000) showing difficulties in PD to generate macro structures but not microstructures during ADL scripts descriptions.

Interestingly, our results are comparable with those obtained by Semkovska and al (2002; 2004) showing that people with schizophrenia committed more macrostructure errors although their performance in the microstructures and automatic sequences were relatively preserved. This could be explained by an inability to deploy and maintain

attentional focus on relevant stimuli in both schizophrenia and PD-MCI, and suggest that executive dysfunctions, irrespective of the etiology, might present similar disturbances while cooking a meal.

The Macro but not Micro-steps deficits observed in patients with PD-MCI are in accordance with the Omission-Commission Model proposed by Giovannetti (2012). In this model, specific cognitive impairments lead to specific types instead of any type of ADL disturbances. Our PD-MCI patients also showed a similar error pattern found in other studies such as Glonnegger & al (2016) whose patients committed more perplexity errors (i.e., trial and error) and Schmitter-Edgecombe & al (2021) which showed more inefficient and irrelevant off task errors when compared with MCI patients and healthy subjects.

In the current study, executive dysfunctions were prominent in the group of patients with PD-MCI and the Macro-step disorganizations observed in the KBSS showed significant correlations with cognitive tests or questionnaires sensitive to executive disturbances, particularly those involving planning, impulsivity, flexibility and sensitivity to interference. Therefore, although there is no consensus about the ecological validity of neuropsychological testing (Chaytor & al., 2006; Jurado & Rosselli, 2007; Parsons & al., 2017), results obtained here showed an association between neuropsychological tests of executive functions, such as the Ruff and Stroop attentional tests, and the performance of MCI-PD patients on a performance-based task which imply the cooking of a meal.

In summary, results presented here showed a direct impact of PD-MCI on ADL and an association between specific neuropsychological tests of executive functions and a common daily activity which consist of cooking a meal. However, these results should be replicated by other studies using larger sample sizes and multiple PD-MCI profiles (Single VS Multidomains, Executive VS Visuospatial prominence, ...). It would also

be compelling to further develop quantitative measurements of behaviors and performances during other ADL tasks, so that functional impact of PD-MCI would be better defined.

Tables

Table 1: Descriptive features of the two groups

	Healthy subjects (n=10) Mean (SD)	PD-MCI (n=10) Mean (SD)	p
Age (y)	66.2 (5.4)	65.1 (9.4)	ns
Education (y)	11.6 (2.1)	11.0 (3.5)	ns
Age at onset (y)	-	57.0 (6.9)	-
Hoehn & Yahr	-	2.1 (0.7)	-
GDS	7.2 (5.2)	9.4 (5.8)	ns
DRS-2	142.8 (3.3)	135.1 (4.1)	.01
Stroop (Inhibition)			
Erreurs non-corrigées	0.2 (0.42)	1.3 (1.25)	
Temps	121.70 (20.05)	144 (21.19)	
Index interférence	75.9 (20.05)	97 (24.07)	
Ruff			
Speed	279.6 (33.6)	229.1 (41.5)	
Processing	1.26 (0.1)	1.15 (0.12)	

GDS = Geriatric Depression Scale; DRS-2= Mattis Dementia Rating Scale 2nd version

Table 2: Correlational analyses with the four abnormal performances in the KBSS.

	FLDI r (p)	DPE r (p)	MaSE r (p)	Non-O-V r (p)
Ruff 2 & 7				
• Processing	--	.69 (.027)	--	--
• Speed	-.73 (.017)	--	--	--
Stroop				
• Interference	--	-.67 (.034)	--	--
• Flexibility	.79 (.007)	--	--	--
BAFQ (Patient)				
• Flexibility	--	.67 (.036)	--	--
• Impulsivity	--	--	--	-.69 (.028)

FLDI= First-to-Last dish interval, DPE= Dishes planning errors; MaSE= Macro-step switching errors; Non-O-V= Non-optimal verifications

Figures

Figure 3.1: Optimal sequence of actions

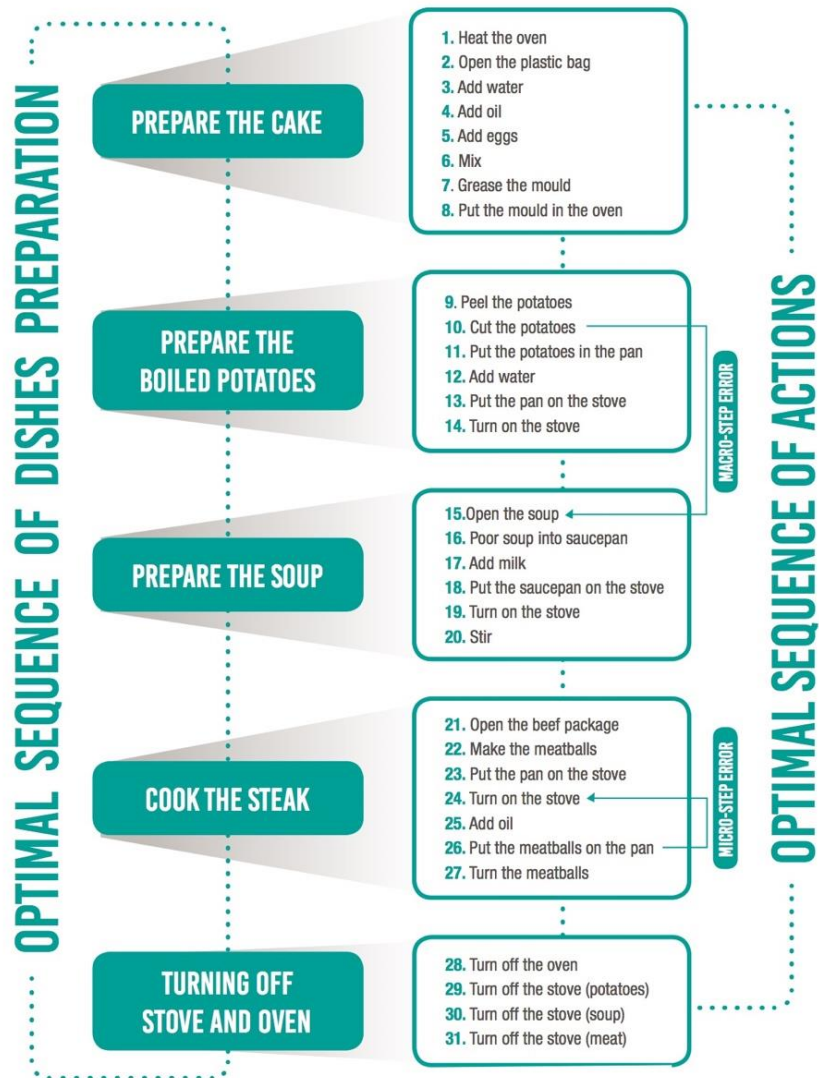
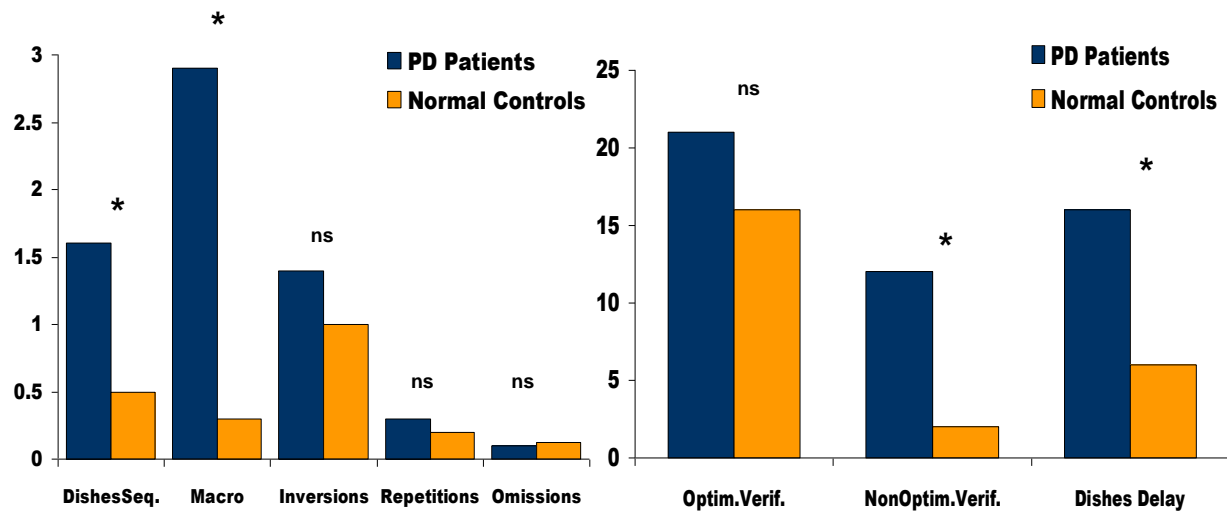


Figure 3.2: Error types in the KBSS



References

- Benton AL. Differential behavioural effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968; 6: 53-60.
- Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. 2017 Nov;29(4):552-557. doi: 10.7334/psicothema2016.383. PMID: 29048317.
- Cammisuli, D. M., & Crowe, S. (2018). Spatial disorientation and executive dysfunction in elderly nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 2531.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology review*, 13(4), 181-197.
- Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., & Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning assessment. *Archives of clinical neuropsychology*, 21(3), 217-227.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). Delis-Kaplan executive function system.
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of neuropsychology*, 7(2), 193-224.
- Dywan J, Segalowitz SJ. Self- and family ratings of adaptive behavior after traumatic brain injury: psychometric scores and frontally generated ERPs. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1996; 11: 79-95.
- Giovannetti, T., Britnell, P., Brennan, L., Siderowf, A., Grossman, M., Libon, D. J., ... & Seidel, G. A. (2012). Everyday action impairment in Parkinson's disease dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(5), 787-798.

- Godbout, L., & Doyon, J. (2000). Defective representation of knowledge in Parkinson's disease: Evidence from a script-production task. *Brain and Cognition, 44*(3), 490-510.
- Goldman, J. G., Holden, S. K., Litvan, I., McKeith, I., Stebbins, G. T., & Taylor, J. P. (2018). Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Movement Disorders, 33*(4), 503-510.
- Glönnegger, H., Beyle, A., Cerff, B., Gräber, S., Csoti, I., Berg, D., & Liepelt Scarfone, I. (2016). The multiple object test as a performance based tool to assess cognitive driven activity of daily living function in Parkinson's disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 53*(4), 1475-1484.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 21*(9), 1343-1349.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review, 17*(3), 213-233.
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbisetar, V. (2012). Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of geriatric psychiatry and neurology, 25*(4), 208-214.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Aarsland, D. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders, 27*(3), 349-356.
- Loewenstein, D. A., Argüelles, S., Bravo, M., Freeman, R. Q., Argüelles, T., Acevedo, A., & Eisdorfer, C. (2001). Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: A comparison of proxy reports and objective measures. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 56*(2), P78-P84.

- Manning, K. J., Clarke, C., Lorry, A., Weintraub, D., Wilkinson, J. R., Duda, J. E., & Moberg, P. J. (2012). Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(1), 45-58.
- Parsons, T. D., Carlew, A. R., Magtoto, J., & Stonecipher, K. (2017). The potential of function-led virtual environments for ecologically valid measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Neuropsychological rehabilitation*, 27(5), 777-807.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Litvan, I., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., ... & Filoteo, J. V. (2014b). The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism & related disorders*, 20(6), 627-631.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., ... & Filoteo, J. V. (2014a). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 28(2), 229.
- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., ... & Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement disorders*, 25(9), 1170-1176.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K. L., & Black, K. J. (2007). The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 19(3), 249-265.
- Ruff RM, Evans RW, Light RH. Automatic detection vs controlled search: a paper and pencil approach. *Perceptual and Motor Skills* 1986; 62: 407-416.

- Schmitter-Edgecombe M, McAlister C, Greeley D. A Comparison of Functional Abilities in Individuals with Mild Cognitive Impairment and Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment Using Multiple Assessment Methods. *J Int Neuropsychol Soc.* 2021 Sep 6:1-12. doi: 10.1017/S1355617721001077. Epub ahead of print. PMID: 34486508; PMCID: PMC8898320.
- Schmuckler, M. A. (2001). What is ecological validity? A dimensional analysis. *Infancy*, 2(4), 419-436.
- Semkovska, M., Stip, E., Godbout, L., Paquet, F., & Bedard, M. A. (2002). Behavioral disorganization in schizophrenia during a daily activity: The Kitchen Behavioral Scoring Scale. *Brain and Cognition*.
- Semkovska, M., Bédard, M. A., Godbout, L., Limoge, F., & Stip, E. (2004). Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 69(2-3), 289-300.
- Sulzer P, Bäumer A, Hoang HG, Becker S, Lönneker HD, Graessel E, Liepelt Scarfone I. Assessment of Cognitive-Driven Performance-Based Activities of Daily Living Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020 Apr;26(4):430-440. doi: 10.1017/S1355617719001322. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31822319.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49.
- Zalla, T., Sirigu, A., Pillon, B., Dubois, B., Agid, Y., & Grafman, J. (2000). How patients with Parkinson's disease retrieve and manage cognitive event knowledge. *Cortex*, 36(2), 163-179.

CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le vieillissement implique plusieurs processus biologiques comportant une grande variabilité individuelle, laquelle se répercute sur le plan cognitif par des profils tout aussi variables. En effet, certains individus demeurent en bonne santé cognitive tout au long de leur vie tandis que d'autres développent diverses maladies du vieillissement qui déboucheront sur une démence. Sur ce spectre entre le vieillissement normal et la démence, on retrouve le TCL qui, par définition, est caractérisé par de légères atteintes cognitives et par un fonctionnement présumément adéquat dans les AVQ. Cette conception suscite cependant une controverse, notamment au chapitre des critères permettant de définir une AVQ normalement ou anormalement réalisée. En outre, la validité écologique des mesures neuropsychologiques traditionnelles ou des questionnaires présentement utilisés pour mesurer le TCL ne fait pas l'unanimité. Conséquemment, il s'avère que la technique idéale pour mesurer l'impact fonctionnel du TCL implique l'observation naturelle et la quantification des comportements au cours d'une AVQ. C'est précisément ce qui a été réalisé dans le cadre de cet essai doctoral.

3.1 L'impact réel du TCL-MP tel que mesuré par la KBSS

3.1.1 Synthèse de la méthodologie et des résultats

L'objectif principal de cet essai doctoral était de vérifier si le TCL-MP a des répercussions réelles sur une AVQ de préparation d'un repas. L'objectif secondaire visait à investiguer la validité écologique de certains tests neuropsychologiques ciblés en raison de leurs sensibilités à plusieurs paramètres de performance dans une telle AVQ.

L'étude a été menée à partir d'une base de données déjà constituée et datant de 2001. Celle-ci inclut 10 sujets sains et 10 patients souffrant d'une forme idiopathique de la MP avec TCL. Tous les participants dans cette étude étaient des femmes en raison des rôles sociaux bien définis dans ce groupe d'âge, ce qui aurait alors désavantagé les hommes dans la tâche de préparation d'un repas qui a été utilisée.

Les résultats ne montrent aucune différence entre les groupes sur les variables sociodémographiques ni sur le score de dépression à la GDS. En revanche, l'échelle DRS-2 de rendement cognitif global confirme la présence d'un TCL-MP dans le groupe de patients et la normalité des performances cognitives dans l'autre groupe.

Les résultats aux tests neuropsychologiques de Stroop et du Ruff 2&7 confirment également des difficultés dans les fonctions exécutives pour le groupe TCL-MP. Des différences significatives ont été notées au test de Stroop par rapport au group contrôle, notamment au niveau du score d'inhibition (temps et erreurs) et de l'index d'interférence. Dans le test de Ruff 2 & 7, les indices de vitesse de traitement et de performance générale (*processing score*) se révèlent également déficitaire pour le groupe TCL-MP. Par contre, aucune différence n'a été notée entre les groupes pour la

tâche de fluence verbale (COWA), ce qui pourrait s'expliquer par le fait que cette tâche relève davantage du langage que des fonctions exécutives (Whiteside et al., 2016).

En dépit des évidences neuropsychologiques confirmant la présence d'un TCL-MP, il demeure impossible de se prononcer sur le type de TCL présent chez les patients, notamment puisque le deuxième niveau des critères d'évaluation de la MDS n'a pas été rencontré. Pour ce faire, il aurait été nécessaire d'ajouter au moins deux tests standardisés pour mesurer chacune des dimensions cognitives suivantes : l'attention et la mémoire de travail, le langage, la mémoire et les habiletés visuospatiales. Mentionnons que ces critères n'ont pas été remplis puisque ceux-ci n'existaient pas au moment de la cueillette des données.

Les résultats principaux de cette étude sur l'échelle KBSS montrent que le groupe de patients avec TCL-MP a une performance inférieure à celle des sujets sains sur une tâche d'AVQ de préparation d'un repas. Plus spécifiquement, les patients ont opté pour une séquence des plats qui s'avère moins efficace et qui s'est conclue par un délai plus long entre la complétion du premier et du dernier des quatre plats. Ils ont aussi commis plus d'erreurs de macro-étapes et effectué plus de vérifications sous-optimales. Cependant, aucune différence n'a été trouvée entre les groupes en termes de microstructures, d'omissions, d'inversions et de répétitions des actions requises.

Mentionnons que nous ne pouvons exclure qu'un ralentissement moteur fréquemment associé à la MP puisse avoir contribué aux résultats actuels, notamment afin d'expliquer le délai temporel allongé durant la KBSS (Lezak et al., 2012). En effet, bien départager ce qui découle des conséquences motrices versus cognitives est un défi principal dans l'évaluation du TCL-MP (Holden et al., 2018). Cela étant dit, nos résultats suggèrent que les atteintes exécutives et attentionnelles du TCL-MP ont un impact négatif qui outrepassé un ralentissement moteur compte tenu du fait que le délai

temporel allongé est une conséquence d'une planification inefficace de même que d'un nombre élevé d'erreurs de macro-étape et de vérifications sous-optimales.

Globalement, nos résultats suggèrent que les patients TCL-MP peuvent réaliser une AVQ de préparation d'un repas, mais que l'organisation se déroule de façon qualitativement et quantitativement inférieure aux sujets sains. Ceci concorde d'ailleurs avec les résultats d'études précédentes qui soulèvent aussi la possibilité d'atteintes fonctionnelles significatives chez des patients MP sans démence (Manning et al., 2012; Rosenthal et al., 2010) et plus spécifiquement chez ceux avec un TCL-MP (Leroi et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014; Sulzer et al., 2020; Schmitter-Edgecombe et al., 2021). Ultimement, ces données soulèvent tout de même un questionnement à propos de la définition du TCL-MP qui précise que le fonctionnement dans les AVQ doit être relativement préservé (Litvan et al., 2012; Petersen et al., 2001).

La nature des déficits notés à la KBSS chez nos patients avec TCL-MP concerne principalement les capacités de planification (ordre des plats, changements inappropriés de macro-étapes, nombre élevé de vérifications inutiles). Ceci est compatible avec les troubles de planification rapportés dans la littérature chez des patients MP sans démence (McKinlay et al., 2010; Owen et al., 1995). Nos résultats sont également similaires à ceux de Semkovska et al., (2004) qui ont utilisé la KBSS chez des patients schizophrènes ayant des déficits exécutifs. Comme dans notre étude, les sujets schizophrènes tendent à commettre plus d'erreurs de macrostructures que les sujets cognitivement sains alors que leur rendement sur les microstructures (séquences automatisées des actions) demeure comparable. Ceci suggère que les patients ayant des troubles dysexécutifs, indépendamment de l'étiologie de leurs conditions, tendent à mal planifier et à alterner exagérément entre les différents plats au cours de leurs préparations. Pour expliquer ce comportement, Semkovska et ses collègues proposent l'hypothèse d'une incapacité à déployer et maintenir le focus attentionnel sur des stimuli pertinents. Dans le même ordre d'idées, Craik et Stefurak (2008) ont observé

une rigidité attentionnelle chez des patients MP sans démence. Dans cette étude, une tâche de préparation de repas simulée informatiquement et impliquant une double tâche de distraction devait être accomplie. Leurs résultats montrent que les patients MP parviennent à effectuer adéquatement la tâche simulée, mais que leur performance est réalisée au détriment de la deuxième tâche. L'ensemble de ces résultats suggèrent donc que la MP serait associée à une difficulté d'attention, qui pourrait alors se répercuter sur les capacités de planification et de maintien des processus cognitifs en cours.

Nos résultats concordent aussi avec les travaux effectués à partir de scripts verbaux d'AVQ (Godbout et Doyon, 2000; Zalla et al., 2000) qui mettent en évidence certaines difficultés à générer des macrostructures chez des patients avec MP sans démence tandis que les microstructures demeurent adéquates. Tout comme dans le cadre de notre étude et de celle réalisée par Semkosvka, ces résultats suggèrent qu'au-delà des déficits exécutifs, les routines quotidiennes bien établies peuvent être adéquatement complétées dans le TCL-MP.

Le modèle « *Omission-Commission* » proposé par Giovannetti (2012) cadre bien avec la nature des déficits notés dans la KBSS chez les patients avec un TCL-MP. Ce modèle prédit que des troubles de la mémoire, comme ceux présents dans la MA, devraient causer des erreurs d'omissions (oublis d'ingrédients, de microétape, etc.), tandis que des atteintes exécutives, comme celles présentes dans le TCL-MP, devraient mener à des erreurs de type commissions (changements inappropriés de macro-étapes, nombreuses vérifications non optimales ...). En ce sens, le type d'erreurs révélé par notre étude semble suivre ce qui a été mis de l'avant par ce modèle « *Omission-Commission* ». En outre, ce type de patrons d'erreurs que l'on retrouve chez les patients TCL-MP a été mis de l'avant dans d'autres études récentes. À ce sujet, Glonnegger et ses collaborateurs (2016) ont montré que les patients TCL-MP commettent plus d'erreurs de perplexité (c.-à-d. essais/erreurs) lorsque ceux-ci sont comparés avec des sujets sains. Dans la même ligne d'idée, Schmitter-Edgecombe et al (2021) ont montré

que les patients TCL-MP tendent à être moins efficace et commettent plus d'erreurs d'attention (irrelevant off task errors) tandis que les patients ayant un TCL commettent plus d'omissions.

Outre les découvertes notées à la KBSS chez les patients avec un TCL-MP, la présente étude a permis de mettre en évidence certaines corrélations avec les tests exécutifs ainsi qu'avec la BAFQ. Des associations ont ainsi été notées entre les erreurs de séquence de préparation des plats et le score de traitement (*processing*) du Ruff 2 & 7 ($r = .69$), l'index d'interférence du Stroop ($r = -.67$) et les difficultés de flexibilité mentale à la BAFQ ($r = .67$). Ces résultats militent en faveur d'une relation entre les troubles de la planification présents dans les AVQ du TCL-MP et les difficultés d'interférence cognitive et de flexibilité mentale mis en lumière par ces tests. Des corrélations ont également été révélées entre l'intervalle de temps nécessaire pour compléter la KBSS et le score de vitesse du Ruff 2 & 7 ($r = -.73$) ainsi qu'avec le délai pour compléter la condition de flexibilité du Stroop ($r = .79$). Ces dernières associations suggèrent que le délai temporel allongé durant la KBSS pourrait être lié à une sensibilité exagérée face à l'interférence telle que mise en évidence par les tâches exécutives traditionnelles. De plus, une corrélation négative ($r = -.69$) a été trouvée entre les vérifications non optimales durant la KBSS et l'échelle d'impulsivité auto rapportée à la BAFQ. Cela suggère que moins les patients se perçoivent comme étant impulsifs, plus ils font des vérifications inefficaces, ce qui illustre bien la disparité entre les réponses à ce genre de questionnaires et le fonctionnement objectif (Argüelles et al., 2001; Shulman et al., 2006; Loewenstein et al., 2001). Certaines corrélations ont également été trouvées entre certaines échelles de la BAFQ rapportées par les proches et certains aspects de la KBSS. À cet égard, des corrélations ont été trouvées entre l'échelle de planification et le requis pour compléter la KBSS ($r = .78$), l'échelle de flexibilité et les erreurs de séquence ($r = .64$) de même qu'entre l'échelle d'attention et les erreurs de séquence ($r = .67$). Essentiellement, bien qu'il n'existe aucun consensus par rapport à la validité écologique des tests exécutifs à l'heure actuelle (Chaytor et al., 2006; Jurado et Rosselli,

2007; Parsons et al., 2017), nos résultats suggèrent que ceux-ci, particulièrement le Ruff 2 & 7 et le Stroop, sont encore utiles dans un cadre d'évaluation fonctionnelle du TCL-MP.

3.1.2 Implications cliniques de l'essai

Les résultats de recherche obtenus dans cet essai ont permis de souligner la relation qui existe entre le TCL-MP et les difficultés réelles vécues par ces patients dans les AVQ. Une meilleure compréhension de l'impact réel du TCL-MP sur les AVQ pourrait jouer un rôle important dans la création de plans d'interventions adaptés à ces patients. De plus, cet essai a permis d'étendre l'utilisation de la KBSS, une mesure quantitative des perturbations fonctionnelles au cours d'une AVQ, chez une population de TCL-MP. L'étude a aussi permis de mettre en évidence les relations entre la KBSS et certains tests neuropsychologiques traditionnels. En ce sens, les résultats de notre recherche établissent les bases de la validation du KBSS comme outils de mesure écologique du TCL-MP.

3.1.3 Limites de l'essai

La limite principale de cet essai réside dans le fait que les données ont été recueillies avant 2012, c'est-à-dire avant la mise en place des critères actuels de définition du TCL-MP. En conséquence, les paramètres de notre étude permettent seulement de statuer sur la présence d'un TCL-MP, sans toutefois pouvoir en spécifier le type.

Ultimement, cette situation nous limite dans l'interprétation de nos données puisqu'il est impossible de déterminer si les déficits fonctionnels observés découlent d'un domaine cognitif autre que les fonctions exécutives (p.ex. la mémoire ou les fonctions visuospatiales). Une autre limite de cet essai réside dans la petite taille de son échantillon et dans le fait que tous les participants étaient des femmes, ce qui diminue la puissance statistique et la possibilité de généralisation de nos résultats. De plus, cette recherche ne comprend aucun groupe de patients avec MP qui sont sans aucun trouble cognitif ou qui sont atteints d'une démence. Cela aurait été pertinent afin d'avoir un niveau de comparaison de plus et de vérifier les déficits qui sont exclusivement attribuables au TCL-MP.

3.1.4 Perspectives futures

À ce jour, les études portant sur l'impact fonctionnel du TCL-MP sont peu nombreuses. Pour les chercheurs et les cliniciens, cet essai amène, malgré ses limites, diverses pistes de réflexion. D'autres études avec des échantillons plus grands, devront répliquer nos résultats afin d'établir de meilleures normes pour la KBSS comme outil d'évaluation du TCL-MP. Ainsi, notre étude peut être considérée comme une pionnière dans le domaine. D'autres initiatives de recherche pourraient se pencher sur l'observation et la quantification de plusieurs autres AVQ dans lesquelles des participants masculins seraient inclus (p.ex. dans une tâche impliquant de faire des achats en magasin).

Par ailleurs, il arrive fréquemment dans la littérature que les déficits cognitifs et les troubles moteurs de la MP soient étudiés séparément. Il demeure en effet difficile d'en faire une dissociation claire chez un patient donné en raison des interactions de l'un sur l'autre (Moustafa et al., 2016). Il s'avère ainsi difficile de déterminer à quel moment le

traitement d'une information sensorielle ou cognitive est traduit en composante motrice. La motricité elle-même ne contient-elle pas des paramètres morphologiques, texturaux ou mnésiques qui sont intégrés dans le mouvement adapté ? Prenons par exemple un mouvement volontaire quotidien : la préhension d'un objet entre le pouce et l'index. Un tel mouvement implique une prise de décision, une représentation mentale basée sur les souvenirs, une planification des gestes requis, etc. (Grafton et al., 2010). Ultimement, le fait que les déficits cognitifs paraissent étroitement liés aux déficits moteurs soulève un questionnement. Est-il possible que les atteintes fonctionnelles retrouvées au début de la MP et que nous attribuons aux déficits moteurs s'expliquent par des déficits cognitifs ? Autrement dit, est-ce plausible que certaines difficultés quotidiennes qui émergent à première vue de complications motrices de la MP soient explicables par des atteintes qui ne sont pas nécessairement liées à un ralentissement, une maladresse ou une perte d'équilibre, mais par des déficits d'attention ou de planification des actions quotidiennes ? Ces questions font l'objet d'un courant de recherche récent sur les interactions cognition-motricité, et en particulier ceux présents dans la MP et dans d'autres syndromes apparentés (Amboni et al., 2013; Barbosa et al., 2016; Yogev-Soligman et al., 2008).

CONCLUSION

Dans le domaine de la gériatrie, cet essai suscite un questionnement concernant la définition même du TCL. De fait, les résultats qui en découlent ont permis d'illustrer, à partir d'une tâche réelle de la vie quotidienne, de tests psychométriques et de questionnaires, que les difficultés cognitives retrouvées durant les premiers stades de la MP ont un impact fonctionnel. Bien qu'il existe peu de données à ce sujet, ces résultats concordent avec les tendances générales de la littérature. De plus, cet essai a permis de mettre en perspective la relation qui existe entre les tests exécutifs utilisés traditionnellement en neuropsychologie et le fonctionnement au quotidien. Il s'avère que ces derniers présentent, jusqu'à un certain degré, une validité écologique satisfaisante.

Par ailleurs, cet essai a des implications cliniques, notamment en termes d'intervention et d'évaluation neuropsychologique. Concrètement, ceci nous amène à réfléchir sur la prise en charge de patients ayant un TCL-MP, dont les difficultés au quotidien sont vraisemblablement sous-estimées. Finalement, il s'avère que les tests exécutifs traditionnels ont toujours leur place dans le cadre de l'évaluation formelle du TCL-MP, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés de concert avec des questionnaires et des tâches d'observation des AVQ.

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology*, 60(3), 387-392.
- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1-21.
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 11(4), 371-378.
- Allain, P., Foloppe, D. A., Besnard, J., Yamaguchi, T., Etcharry-Bouyx, F., Le Gall, D., ... & Richard, P. (2014). Detecting everyday action deficits in Alzheimer's disease using a nonimmersive virtual reality kitchen. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(5), 468-477.
- Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord* (2013) 28(11):1520–33. doi:10.1002/mds.25674;
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 (5e éd.)*. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing.
- Arciniegas, D.B., & Beresford, T.P. (2001). *Neuropsychiatry. An introduction approach*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Argüelles, S., Loewenstein, D. A., Eisdorfer, C., & Argüelles, T. (2001). Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: impact of caregivers' depression and perceived burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 14(2), 91-98.

- Assal, F. (2019). History of dementia. *A History of Neuropsychology*, 44, 118-126.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485.
- Baiano, C., Barone, P., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta analysis. *Movement Disorders*, 35(1), 45-54.
- Barbosa, A. F., Chen, J., Freitag, F., Valente, D., Souza, C. O., Voos, M. C., & Chien, H. F. (2016). Gait, posture and cognition in Parkinson's disease. *Dementia & neuropsychologia*, 10(4), 280–286. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642016dn1004005>;
- Becker, S., Bäumer, A., Maetzler, W., Nussbaum, S., Timmers, M., Van Nueten, L., ... & Liepelt-Scarfone, I. (2020). Assessment of cognitive-driven activity of daily living impairment in non-demented Parkinson's patients. *Journal of Neuropsychology*, 14(1), 69-84.
- Bédard, M.A., Paquet, F. Chouinard, S & Blanchet, P. What is the real impact of the frontal syndrome on daily activities in Parkinson's disease without dementia?. in: Korczyn A.D. *Mental Dysfunctions in Parkinson's Disease*, Monduzzi, Bologna, Italy. 2004: 5-11.
- Benton AL. Differential behavioural effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968; 6: 53-60.
- Bermejo-Pareja F, Contador I, Trincado R, Lora D, Sánchez-Ferro Á, Mitchell AJ, Boycheva E, Herrero A, Hernández-Gallego J, Llamas S, Villarejo Galende A, Benito-León J. Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(3):719-31. doi: 10.3233/JAD-150625. PMID: 26757038.
- Besnard, J., Richard, P., Banville, F., Nolin, P., Aubin, G., Le Gall, D., ... & Allain, P. (2016). Virtual reality and neuropsychological assessment: The reliability of a virtual kitchen to assess daily-life activities in victims of traumatic brain injury. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23(3), 223-235.

- Bleecker, M. L., Bolla-Wilson, K., Kawas, C., & Agnew, J. (1988). Age-specific norms for the mini- mental state exam. *Neurology*, 38(10), 1565-1565.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Broeders, M., De Bie, R. M. A., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 81(4), 346-352.
- Brønnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114.
- Brown, G. G., Rahill, A. A., Gorell, J. M., McDonald, C., Brown, S. J., Sillanpaa, M., & Shults, C. (1999). Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 12(4), 180-188
- Brown, P. J., Devanand, D., Liu, X. et Caccappolo, E. (2011). Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, 68(6), 617-626.
- Burgess PW. Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychological Research* 2000; 63: 279-288.
- Burkhardt, C. R., Filley, C. M., Kleinschmidt-DeMasters, B. K., De la Monte, S., Norenberg, M. D., & Schneck, S. A. (1988). Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. *Neurology*, 38(10), 1520-1520.
- Camicioli, R. (2013). Diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Dementia*, 13.
- Cammisuli, D. M., Cammisuli, S. M., Fusi, J., Franzoni, F., & Pruneti, C. (2019). Parkinson's disease–mild cognitive impairment (PD-MCI): A useful summary of update knowledge. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 303.

- Cammisuli, D. M., & Crowe, S. (2018). Spatial disorientation and executive dysfunction in elderly nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment, 14*, 2531.
- Chan, R. C. (2001). Dysexecutive symptoms among a non-clinical sample: A study with the use of the Dysexecutive Questionnaire. *British Journal of Psychology, 92*(3), 551-565.
- Chaudhary, S., Kumaran, S. S., Kaloiya, G. S., Goyal, V., Sagar, R., Kalaivani, M., ... & Srivastava, A. (2020). Domain specific cognitive impairment in Parkinson's patients with mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neuroscience, 75*, 99-105.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology review, 13*(4), 181-197.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2007). Fractionation of the dysexecutive syndrome in a heterogeneous neurological sample: Comparing the Dysexecutive Questionnaire and the Brock Adaptive Functioning Questionnaire. *Brain Injury, 21*(6), 615-621.
- Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., & Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning assessment. *Archives of clinical neuropsychology, 21*(3), 217-227.
- Chevignard, M., Pillon, B., Pradat-Diehl, P., Taillefer, C., Rousseau, S., Le Bras, C., & Dubois, B. (2000). An ecological approach to planning dysfunction: script execution. *Cortex, 36*(5), 649-669.
- Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. *PLoS biology, 10*(3), e1001293.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). Delis-Kaplan executive function system.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology, 64*, 135-168.

- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of neuropsychology*, 7(2), 193-224.
- Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1992). *Biochemical correlates of cognitive changes and dementia in Parkinson's disease* (pp. 178-198). Oxford University Press, Oxford.
- Dywan J, Segalowitz SJ. Self- and family ratings of adaptive behavior after traumatic brain injury: psychometric scores and frontally generated ERPs. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 1996; 11: 79-95.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689-1707.
- Farias, S. T., Harrell, E., Neumann, C., & Houtz, A. (2003). The relationship between neuropsychological performance and daily functioning in individuals with Alzheimer's disease: ecological validity of neuropsychological tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(6), 655-672.
- Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA neurology*, 72(8), 863-873.
- 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., Robins, L. N., & Helzer, J. E. (1983). The mini-mental state examination. *Archives of general psychiatry*, 40(7), 812-812.
- Foster, E. R. (2014). Instrumental activities of daily living performance among people with Parkinson's disease without dementia. *American Journal of Occupational Therapy*, 68(3), 353-362.

- Franzen, M. D., Tishelman, A. C., Sharp, B. H., & Friedman, A. G. (1987). An investigation of the test-retest reliability of the stroop colorword test across two intervals. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2(3), 265-272.
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N., & Barroso, J. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(1), 40-50.
- Glönnegger, H., Beyle, A., Cerff, B., Gräber, S., Csoti, I., Berg, D., & Liepelt Scarfone, I. (2016). The multiple object test as a performance based tool to assess cognitive driven activity of daily living function in Parkinson's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1475-1484.
- Giovannetti, T., Britnell, P., Brennan, L., Siderowf, A., Grossman, M., Libon, D. J., ... & Seidel, G. A. (2012). Everyday action impairment in Parkinson's disease dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(5), 787-798.
- Godbout, L., & Doyon, J. (1995). Mental representation of knowledge following frontal lobe or postrolandic lesions. *Neuropsychologia*, 33(12), 1671-1696.
- Godbout, L., & Doyon, J. (2000). Defective representation of knowledge in Parkinson's disease: Evidence from a script-production task. *Brain and Cognition*, 44(3), 490-510
- Goedert, M. (2001). Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 492-501.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a008862.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Dubois, B., Schrag, A., Stern, M. B., & Lang, A. E. (2008b). MDS Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS). Available from the International Parkinson and Movement Disorder Society website: https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-RatingScales/MDS-Unified_Parkinsons_Disease_Rating-Scale_MDS_UPDRS.htm.

- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez Martin, P., ... & LaPelle, N. (2008a). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129-2170.
- Goldman, J. G., Aggarwal, N. T., & Schroeder, C. D. (2015a). Mild cognitive impairment: an update in Parkinson's disease and lessons learned from Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management*, 5(5), 425-443.
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14), 1972-1979.
- Goldman, J. G., Holden, S. K., Litvan, I., McKeith, I., Stebbins, G. T., & Taylor, J. P. (2018). Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 33(4), 503-510.
- Goldman, J. G., Holden, S., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2015b). Diagnosing PD-MCI by MDS task force criteria: How many and which neuropsychological tests?. *Movement Disorders*, 30(3), 402-406.
- Goldman, J.G., Vernaleo, B.A., Camicioli, R. *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *npj Parkinson's Disease* 4, 19 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0055-3>
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(9), 1129-1136.
- Grafton, S. T. (2010). The cognitive neuroscience of prehension: recent developments. *Experimental brain research*, 204(4), 475-491.
- Heinik J. V. A. Kral, the Montreal Hebrew Old People's Home, and benign senescent forgetfulness. *Hist Psychiatry*. 2006 Sep;17(67 Pt 3):313-32. doi: 10.1177/0957154X06061600. PMID: 17214431.

- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17:427–42.
- Holden, S. K., Medina, L. D., Hoyt, B., Sillau, S. H., Berman, B. D., Goldman, J. G., ... & Kluger, B. M. (2018). Validation of a performance-based assessment of cognitive functional ability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(11), 1760-1768.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738-1745.
- Jacobs D.M., Levy, G., & Marder, K. (2003). Dementia in Parkinson's disease, Huntington's disease and related disorders. In T.E Feinberg & M.J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 15(3), 126-131.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1343-1349.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review*, 17(3), 213-233.
- Jurica, P. J., Leitten, C. L., & Mattis, S. (2001). *Dementia Rating Scale-2*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbueger, M., Schulz, J. B., Storch, A., ... & Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(10), 1099-1105.
- Kasten, M., Bruggemann, N., Schmidt, A., & Klein, C. (2010). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 75(5), 478-479.

- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative diseases, 11*(2), 79-92.
- Kim, K. R., Lee, K. S., Cheong, H. K., Eom, J. S., Oh, B. H., & Hong, C. H. (2009). Characteristic profiles of instrumental activities of daily living in different subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 27*(3), 278-285.
- Koller WC, Langston JW, Hubble JP, Irwin I, Zack M, Golbe L, Forno L, Ellenberg J, Kurland L, Ruttenger AJ, et al. Does a long preclinical period occur in Parkinson's disease? *Neurology*. 1991 May;41(5 Suppl 2):8-13. PMID: 2041599.
- Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., & Budka, H. (1984). Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease?. *Clinical neuropathology, 3*(5), 185-192.
- Kulisevsky, J., de Bobadilla, R. F., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Campolongo, A., García-Sánchez, C., ... & Villa-Bonomo, C. (2013). Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism & related disorders, 19*(9), 812-817.
- Lang, A. E., & Blair, R. D. (1984). Parkinson's disease in 1984: an update. *Canadian Medical Association journal, 131*(9), 1031.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British journal of developmental psychology, 21*(1), 59-80.
- Lemay, S., Bédard, M. A., Rouleau, I., & Tremblay, P. L. (2004). Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *The Clinical Neuropsychologist, 18*(2), 284-302.
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbisetar, V. (2012). Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of geriatric psychiatry and neurology, 25*(4), 208-214.

- Levin, B. E. (1990). Spatial cognition in Parkinson disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 4(3), 161-170.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, 27(3), 349-356.
- Litvan, I., Mohr, E., Williams, J., Gomez, C., & Chase, T. N. (1991). Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 54(1), 25-29.
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martínez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23(11), 1546-1550.
- Loewenstein, D. A., Argüelles, S., Bravo, M., Freeman, R. Q., Argüelles, T., Acevedo, A., & Eisdorfer, C. (2001). Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: a comparison of proxy reports and objective measures. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(2), P78-P84.
- Lunt, L., Bramham, J., Morris, R. G., Bullock, P. R., Selway, R. P., Xenitidis, K., & David, A. S. (2012). Prefrontal cortex dysfunction and 'Jumping to Conclusions': Bias or deficit?. *Journal of Neuropsychology*, 6(1), 65-78.
- Manning, K. J., Clarke, C., Lorry, A., Weintraub, D., Wilkinson, J. R., Duda, J. E., & Moberg, P. J. (2012). Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(1), 45-58.
- Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Frontiers in neurology*, 9, 156.

- Marson, D. C., Dymek, M. P., Duke, L. W., & Harrell, L. E. (1997). Subscale validity of the Mattis dementia rating scale. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(3), 269-275.
- Martin RC, Triebel KL, Kennedy RE, Nicholas AP, Watts RL, Stover NP, Brandon M, Marson DC. Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Nov;19(11):986-90. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.06.017. Epub 2013 Jul 27. PMID: 23899743; PMCID: PMC4652594.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. *Geriatric Psychiatry. A Hand Book for Psychiatric and Primary Care Physicians*.
- Mattis, S. (1988). *DRS Dementia Rating Scale—professional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Mayeux, R., Stern, Y., Rosen, J., & Frank Benson, D. (1983). Is “subcortical dementia” a recognizable clinical entity?. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 14(3), 278-283.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson’s disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 268-277.
- McPherson, S., & Cummings, J. (2009). Neuropsychological aspects of Parkinson’s disease and parkinsonism. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*, 199-222.
- Michaud, T. L., Su, D., Siahpush, M., & Murman, D. L. (2017). The risk of incident mild cognitive impairment and progression to dementia considering mild cognitive impairment subtypes. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 7(1), 15-29.
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(7), 805-809.

- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica scandinavica*, *119*(4), 252-265.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100.
- Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Crouse, J. J., Gupta, A., Frank, M. J., ... & Jahanshahi, M. (2016). Interrelations between cognitive dysfunction and motor symptoms of Parkinson’s disease: behavioral and neural studies. *Reviews in the Neurosciences*, *27*(5), 535-548.
- Munhoz, R. P., Moro, A., Silveira-Moriyama, L., & Teive, H. A. (2015). Non-motor signs in Parkinson’s disease: a review. *Arquivos de neuro psiquiatria*, *73*, 454-462.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, *130*(11), 2887-2897.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Nicoletti, A., Luca, A., Baschi, R., Cicero, C. E., Mostile, G., Davì, M., ... & Monastero, R. (2019). Incidence of mild cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease: the Parkinson’s disease cognitive impairment study. *Frontiers in aging neuroscience*, *11*, 21.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In *Consciousness and self regulation* (pp. 1-18). Springer, Boston, MA.
- Odhuba, R. A., Van den Broek, M. D., & Johns, L. C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *British Journal of Clinical Psychology*, *44*(2), 269-278.

- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *9*(1), 126.
- Palavra, N. C., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurology research international*, *2013*.
- Orfei, M. D., Assogna, F., Pellicano, C., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., Pierantozzi, M.,... & Spalletta, G. (2018). Anosognosia for cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease with mild dementia and mild cognitive impairment: Frequency and neuropsychological/neuropsychiatric correlates. *Parkinsonism & related disorders*, *54*, 62-67.
- Parsons, T. D., Carlew, A. R., Magtoto, J., & Stonecipher, K. (2017). The potential of function-led virtual environments for ecologically valid measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Neuropsychological rehabilitation*, *27*(5), 777-807.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M., Gloss, D., ... & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *90*(3), 126-135.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*, *13*(1), 45-53.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, *9*(S1), 65-69.

- Phannarus H, Muangpaisan W, Siritipakorn P, Chotinaiwattarakul W. Cognitive profiles and optimal cut-offs for routine cognitive tests in elderly individuals with Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, Alzheimer's disease, and normal cognition. *Psychogeriatrics*. 2020 Jan;20(1):20-27. doi: 10.1111/psyg.12451. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30912230.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Litvan, I., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., ... & Filoteo, J. V. (2014b). The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism & related disorders*, 20(6), 627-631.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., ... & Filoteo, J. V. (2014a). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 28(2), 229.
- Pirogovsky, E., Woods, S. P., Filoteo, J. V., & Gilbert, P. E. (2012). Prospective memory deficits are associated with poorer everyday functioning in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 986-995.
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 867-876.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & De Leon, M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 18-31.
- Rey, A. (dir.). (1998). *Dictionnaire historique de la langue française* (3^e éd.). Le Robert.
- Robbins, T.W. and Cools, R. (2014), Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord.*, 29: 597-607. <https://doi.org/10.1002/mds.25853>
- Rodríguez-Ferreiro, J., Cueto, F., Herrera, E., Menéndez, M., & Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Movement disorders*, 25(13), 2136-2141.

- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., ... & Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement disorders*, 25(9), 1170-1176.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K. L., & Black, K. J. (2007). The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 19(3), 249-265.
- Ruff RM, Evans RW, Light RH. Automatic detection vs controlled search: a paper and pencil approach. *Perceptual and Motor Skills* 1986; 62: 407-416.
- Schmitter-Edgecombe M, McAlister C, Greeley D. A Comparison of Functional Abilities in Individuals with Mild Cognitive Impairment and Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment Using Multiple Assessment Methods. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021 Sep 6:1-12. doi: 10.1017/S1355617721001077. Epub ahead of print. PMID: 34486508; PMCID: PMC8898320.
- Schmuckler, M. A. (2001). What is ecological validity? A dimensional analysis. *Infancy*, 2(4), 419-436.
- Semkovska, M., Stip, E., Godbout, L., Paquet, F., & Bedard, M. A. (2002). Behavioral disorganization in schizophrenia during a daily activity: The Kitchen Behavioral Scoring Scale. *Brain and Cognition*.
- Semkovska, M., Bédard, M. A., Godbout, L., Limoge, F., & Stip, E. (2004). Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 69(2-3), 289-300.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298, 199-209.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Shulman, L. M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K. E., Stevenson, R., Vaughan, C. G., Gruber-Baldini, A. L., ... & Weiner, W. J. (2006). Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Movement disorders, 21*(6), 794-799.
- Sirigu, A., Zalla, T., Pillon, B., Grafman, J., Agid, Y., & Dubois, B. (1995). Selective impairments in managerial knowledge following prefrontal cortex damage. *Cortex, 31*(2), 301-316.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science, 283*(5408), 1657-1661.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (2nd edn). New York: Oxford University Press.
- Statistique Canada et Agence de la santé publique du Canada (2018). Affections neurologiques. Tableau 3-5 : Prévalence projetée, selon l'affection neurologique sélectionnée, Canada, 2011, 2016, 2021, 2026 et 2031, Projet Microsimulation, idem, p. 72.
- Stebbins G. *Neuropsychological Testing*, 3rd ed. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2007.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology, 18*(6), 643.
- Sullivan EV, Sagar HJ, Gabrieli JD, Corkin S, Growdon JH. Different cognitive profiles on standard behavioral tests in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1989 Dec;11(6):799-820. doi: 10.1080/01688638908400937. PMID: 2592525.
- Sulzer P, Bäumer A, Hoang HG, Becker S, Lönneker HD, Graessel E, Liepelt Scarfone I. Assessment of Cognitive-Driven Performance-Based Activities of Daily Living Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020 Apr;26(4):430-440. doi: 10.1017/S1355617719001322. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31822319.

- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*. 1986 Oct;109 (Pt 5):845-83. doi: 10.1093/brain/109.5.845. PMID: 3779372.
- Van der Perren, A., Gelders, G., Fenyi, A., Bousset, L., Brito, F., Peelaerts, W., ... & Baekelandt, V. (2020). The structural differences between patient-derived α synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. *Acta neuropathologica*, 139(6), 977-1000.
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R.B., Latreille, V., & Gagnon, J.F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(3), 210-217.
- Weintraub, D., & Burn, D. J. (2011). Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement Disorders*, 26(6), 1022-1031.
- Whiteside, D. M., Kealey, T., Semla, M., Luu, H., Rice, L., Basso, M. R., & Roper, B. (2016). Verbal fluency: Language or executive function measure?. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23(1), 29-34.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958-69. doi: 10.1093/brain/awp245. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19812213.
- Wood, K. L., Myall, D. J., Livingston, L., Melzer, T. R., Pitcher, T. L., MacAskill, M. R., ... & Dalrymple-Alford, J. C. (2016). Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study. *Npj Parkinson's Disease*, 2(1), 1-8.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., ... & ICICLE-PD Study Group. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, 82(4), 308-316.

- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research, 17*(1), 37-49.
- Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord* (2008) 23(3):329–42; quiz 472.
doi:10.1002/mds.21720;
- Young, T. L., Granic, A., Chen, T. Y., Haley, C. B., & Edwards, J. D. (2010). Everyday reasoning abilities in persons with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 25*(16), 2756.
- Zalla, T., Sirigu, A., Pillon, B., Dubois, B., Agid, Y., & Grafman, J. (2000). How patients with Parkinson's disease retrieve and manage cognitive event knowledge. *Cortex, 36*(2), 163-179.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology, 16*(4), 193-210.
- Ziemnik, R. E., & Suchy, Y. (2019). Ecological validity of performance-based measures of executive functions: Is face validity necessary for prediction of daily functioning?. *Psychological assessment, 31*(11), 1307.