
Les traitements non pharmacologiques : une approche différente de la MA

Les traitements maintenant proposés pour la prévention et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (MA) incluent notamment des thérapeutiques cognitives, psychosociales, sensorielles et basées sur le mouvement. Bien que les arguments faisant valoir l'efficacité de ces thérapies soient encore mis en doute, de nombreux essais cliniques à répartition aléatoire tâchent de vérifier si ces méthodes ont ou non des effets chez les patients atteints de la MA.

Par Virginie Gardette, M.D., Nicola Coley, M.Sc. et Sandrine Andrieu, M.D., Ph.D.

En raison de leur prévalence croissante chez les personnes âgées, la maladie d'Alzheimer (MA) et les autres formes de démence neurodégénérative représentent un problème de plus en plus préoccupant. Or, les interventions pharmacologiques actuellement disponibles n'ont qu'une capacité limitée à traiter les symptômes de la MA (cognitifs, fonctionnels et comportementaux) et à améliorer la qualité de vie

Virginie Gardette, M.D.
Service d'épidémiologie,
CHU de Toulouse,
Département d'épidémiologie et de
Santé Publique,
Université de Toulouse Paul Sabatier,
Inserm U558
Toulouse, France

Nicola Coley, M.Sc.
Département d'épidémiologie et de
Santé Publique,
Université de Toulouse Paul Sabatier,
Inserm U558
Toulouse, France

Sandrine Andrieu, M.D., Ph.D.
Service d'épidémiologie,
CHU de Toulouse,
Département d'épidémiologie et de
Santé Publique,
Université de Toulouse Paul Sabatier,
Inserm U558
Toulouse, France

(QV) du patient. Les approches non pharmacologiques, seules ou en association avec la pharmacothérapie, suscitent quant à elles un intérêt grandissant. Parmi ces approches qui pourraient soutenir la prévention et la prise en charge de la MA, voici celles qui seront examinées dans le présent article :

- les thérapeutiques cognitives;
- les thérapies psychosociales;
- la thérapie par le mouvement;
- la stimulation sensorielle.

Ces méthodes sont applicables dans une variété de contextes, que ce soit au domicile du patient ou en institution, individuellement ou en groupe. Cependant, les arguments appuyant le recours à ces thérapies et leur efficacité sont encore mis en doute. Le présent article propose donc un examen des données probantes sur l'efficacité des interventions non pharmacologiques dans la prévention et la prise en charge de la démence chez les personnes âgées saines ou présentant une déficience cognitive.

Les interventions cognitives

Les interventions cognitives reposent sur l'hypothèse de la plasticité du cerveau, selon laquelle celui-ci serait capable d'exécuter une nouvelle fonction ou de récupérer une fonction perdue en réagissant à des contraintes environnementales

par la transformation de ses propres éléments constitutifs ou de son réseau interne de connexions¹. Selon cette hypothèse donc, certaines interventions dans l'environnement du patient atteint de MA, notamment des interventions cognitives, pourraient avoir un effet sur son cerveau.

Les stratégies non pharmacologiques les plus fréquemment proposées pendant les stades précoces de la démence sont l'entraînement cognitif – aussi appelé rééducation ou remédiation cognitives – et la réadaptation cognitive. Ces méthodes, qui engagent le patient dans une variété d'activités et d'échanges verbaux (généralement appliquées dans des groupes), se distinguent des approches de la stimulation cognitive générale et de l'orientation dans la réalité. Ces approches non médicamenteuses de la démence se fondent sur la réalisation de divers exercices cognitifs. Le manque de données précises sur les interventions de cette catégorie rend cependant leur classification difficile.

L'entraînement cognitif. L'objectif de l'entraînement cognitif est l'amélioration de la mémoire et de la cognition. Les fonctions cognitives sont définies en un ensemble de tâches standardisées, dont la mémoire verbale, la fluidité verbale, l'attention, la compréhension, le langage et les fonctions exécutives. L'entraînement à

Tableau 1

Récents ECRA sur l'entraînement cognitif chez des personnes âgées en bonne santé

Auteur	Population	Type de TC	Fréquence/Durée	Résultats
Mahncke, 2006 ¹⁶	Adultes américains > 60 ans résidant dans leur communauté (n = 182)	Traitement expérimental : entraînement sur ordinateur (EE) vs Traitement de référence : interaction sur ordinateur (ER) vs Groupe témoin : aucun contact	60 min/jour, 5 jours/sem, pendant 8-10 sem	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration significative des mesures directement liées aux tâches ciblées et généralisation significative de l'amélioration des autres mesures neuropsychologiques standardisées de la mémoire (ampleur de l'effet : 0,25) dans le groupe soumis au programme d'entraînement • Amélioration de la mémoire, maintenue après une période de suivi de 3 mois sans contact
Valentijn, 2005 ¹⁷	Adultes > 55 ans résidant dans leur communauté, se plaignant de troubles de la mémoire (n = 139)	Entraînement de la mémoire en groupe vs Entraînement individuel de la mémoire vs Groupe témoin	Séances hebdomadaires de 2 heures, pendant 8 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure stabilité du fonctionnement de la mémoire, diminution de l'anxiété et du stress liés à la mémoire et amélioration objective de la mémoire dans le groupe d'entraînement collectif • Plus de facilité à se souvenir d'un mot d'une liste préalablement mémorisée dans le groupe d'entraînement collectif • Moins d'anxiété et de stress liés à la fonction de la mémoire dans le groupe d'entraînement individuel
Willis, 2006 ¹⁸	Sujets âgés recrutés dans des habitations pour personnes âgées, centres communautaires, hôpitaux et cliniques de 6 villes des États-Unis (n = 2 832)	Entraînement de la mémoire vs Entraînement du raisonnement vs Entraînement de la vitesse de l'information vs Groupe témoin	6 sem d'intervention (10 séances) suivies d'un entraînement d'appoint de 4 séances, après 11 et 35 mois	<ul style="list-style-type: none"> • L'entraînement cognitif a amélioré les aptitudes cognitives ciblées (selon les auto-évaluations) et l'amélioration s'est maintenue pendant 5 ans • Seul l'entraînement du raisonnement s'est traduit par un ralentissement du déclin fonctionnel dans les principales AVQ (selon les auto-évaluations)

ces différentes tâches peut se faire dans des contextes et par des moyens variés : séances individuelles ou en groupe, comportant des exercices réalisés avec papier et crayon ou à l'aide d'un ordinateur. La fréquence, la durée, le niveau de difficulté et la portée (certaines interventions sont très spécifiques alors que d'autres sont plutôt multimodales) de ces séances d'entraînement varient selon les capacités des sujets².

La réadaptation cognitive est une méthode plus complexe qu'on définit comme le recours à « toute stratégie d'intervention visant à aider les patients et leur

famille à mieux vivre avec les déficiences dues à des lésions cérébrales, à les prendre en charge, à les éviter, à les réduire ou à les accepter »³. Il s'agit d'une méthode thérapeutique individuelle qui s'appuie sur la détermination de besoins et d'objectifs individuels et l'établissement des stratégies les plus aptes à compenser les déficiences du patient. L'objectif de la réadaptation cognitive est d'améliorer la performance et le fonctionnement du patient non pas dans l'exécution de tests ou de tâches précises, mais dans le contexte de la vie quotidienne, et de miser sur ses aptitudes préservées pour l'aider à

maintenir son niveau cognitif et ainsi prévenir ou retarder son déclin².

Une revue systématique de Cochrane de 2007 a évalué l'efficacité de la réadaptation et de l'entraînement cognitifs chez des patients présentant une MA ou une démence vasculaire au stade précoce. Cinq aspects ont été pris en compte à partir de neuf ECRA : la performance aux tests de dépistage des déficiences cognitives, les résultats des tests neuropsychologiques, les auto-évaluations du fonctionnement, les évaluations du fonctionnement par les intervenants et les réactions à l'exercice de la mémoire et au comporte-

ment. Malgré quelques résultats positifs observés dans certains domaines de la cognition, aucune différence significative n'a été notée entre le groupe de contrôle et le groupe soumis à l'entraînement cognitif dans aucun des domaines étudiés⁴⁻¹³. Les auteurs ont toutefois laissé entendre que certains des gains produits par ce type d'intervention peuvent être difficiles à cerner à l'aide des critères d'évaluation utilisés (c.-à-d. le recours à des tests neuropsychologiques plutôt que l'évaluation d'effets précis ou d'aptitudes ciblées). Ils ont aussi évoqué l'absence de critères d'évaluation standardisés. Aucun effet négatif significatif n'a été observé, mais en raison de l'insuffisance d'essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA), aucune conclusion n'a pu être tirée sur l'efficacité des interventions en réadaptation cognitive, malgré la suggestion précédente d'effets délétères sur l'humeur¹⁴.

Depuis cette revue, une étude de Bottino et coll. menée auprès de patients atteints de MA légère et portant sur l'efficacité de la réadaptation cognitive associée au soutien des aidants et à la prise d'inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ), comme la rivastigmine, a rapporté une amélioration significative des résultats au test de Folstein (MMSE) et au test de rappel de chiffres en ordre inversé dans le groupe soumis aux interventions cognitives¹⁵.

Par contre, aucun bienfait consécutif aux interventions cognitives n'a été rapporté dans les cas de démence. Ce résultat demeure cependant discutable en raison du peu de données probantes existantes.

Par ailleurs, trois ECRA récents ont examiné les effets de l'entraînement cognitif sur les fonctions cognitives de personnes âgées (Tableau 1)¹⁶⁻¹⁸. Dans ces trois essais, l'entraînement cognitif a eu un effet bénéfique sur la cognition, en particulier dans les domaines directement ciblés par les interventions¹⁶⁻¹⁸. Une récente méta-analyse a aussi passé en revue les résultats de plusieurs ECRA évaluant les effets de différents pro-

grammes d'entraînement à des exercices cognitifs sur les données longitudinales (> 3 mois) de la performance neuropsychologique de personnes âgées saines ayant été soumises à un tel entraînement¹⁹. La méta-analyse de sept ECRA a révélé des résultats positifs, notamment une forte ampleur de l'effet des interventions basées sur des exercices cognitifs, comparativement à l'approche d'observation appliquée dans les groupes témoins. Dans les ECRA comportant un suivi (> 2 ans), l'estimation de l'ampleur de l'effet n'a pas été inférieure à celle des autres essais. Cependant, ces résultats sont difficilement extrapolables au fonctionnement dans la vie quotidienne ou à la prévention de la démence.

Certes, des données probantes sur l'entraînement à des exercices cognitifs chez des personnes âgées en bonne santé révèlent un effet protecteur persistant sur les données longitudinales de la performance cognitive et, pour le moment, ce type d'intervention semble donc prometteur; mais des recherches futures devront confirmer ces résultats et l'application de ces bienfaits aux situations de la vie quotidienne devrait faire l'objet d'études plus approfondies.

La stimulation cognitive est une thérapie qui engage le patient dans une variété d'activités et d'échanges verbaux (généralement dans le cadre d'un groupe) afin d'améliorer ses fonctions cognitives et sociales². Cette méthode se fonde sur l'hypothèse selon laquelle le manque d'activité cognitive accélère le déclin cognitif des personnes âgées normales et des patients atteints de démence^{20,21}.

L'orientation dans la réalité est un type de stimulation cognitive²² mise au point aux États-Unis à la fin des années 1950 afin d'améliorer la QV des personnes âgées désorientées. Les informations de base relatives au temps, à l'espace et à l'identité des personnes sont rappelées au patient à l'aide de matériel varié (calendriers, jeux de vocabulaire ou de lettres, casse-têtes), principalement au cours de

séances de groupe. Par exemple, on peut afficher sur un tableau le nom et l'adresse de l'établissement de soins, le jour et la date, le temps qu'il fait et certains événements liés à l'actualité. Cette thérapie repose sur l'idée que les problèmes d'orientation affectent le fonctionnement général du patient. En aidant le patient à mieux comprendre son environnement, on améliore son impression de contrôle et son estime de soi autant pendant les séances de thérapie que tout au long de la journée. Certains estiment cependant que cette approche particulière, qui a été critiquée pour son application trop mécanique et son manque de respect et de sensibilité, pourrait avoir un impact négatif sur le bien-être du patient qui surpasserait les légers gains cognitifs qu'elle produit^{23,24}. En outre, l'importance clinique des améliorations observées reste discutable : le fait que le patient dément connaisse le jour de la semaine peut-il vraiment avoir un impact significatif sur sa vie? L'orientation temporelle est-elle suffisamment efficace chez ce type de patient pour justifier tous ces efforts? Les limitations avec lesquelles ces patients doivent composer dans leurs AVQ de base sont certes plus déterminantes que leurs problèmes de désorientation. Ces critiques ont poussé l'*American Psychiatric Association* (APA) à émettre des recommandations déconseillant aux fournisseurs de soins de santé le recours à ce genre de thérapie²⁵.

Aucune revue systématique de Cochrane n'a évalué l'efficacité de la thérapie par stimulation cognitive, mais les auteurs d'une méta-analyse de Cochrane²⁶, qui a maintenant été retirée, avaient conclu à un effet bénéfique significatif de la thérapie de l'orientation dans la réalité sur des critères d'évaluation tant cognitifs que comportementaux. Les bienfaits à long terme de cette stratégie demeurent toutefois inconnus^{20,27-31}. Ces mêmes auteurs ont en outre souligné un certain nombre de failles méthodologiques, notamment l'hétérogénéité des

Tableau 2

Récents ECRA sur la thérapie par stimulation cognitive chez des patients atteints de démence

Auteur	Population	Type de TC	Fréquence/Durée	Résultats
Onder, 2005 ³²	Patients atteints de MA sous donépézil (MMSE 14-27) (n = 156)	Programme d'orientation dans la réalité réalisé par l'aidant au domicile du patient vs Aucun traitement	Séances hebdomadaires de 30 min, pendant 25 sem	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration significative des scores sur les échelles du MMSE et de l'ADAS-Cog • Aucun effet sur le comportement
Spector, 2003 ^{33,34}	Patients atteints de démence (n = 201)	Orientation dans la réalité et stimulation cognitive vs Groupe de contrôle	2 séances hebdomadaires de 45 min, pendant 7 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration significative des scores sur les échelles du MMSE, de l'ADAS-Cog et du QoL-AD • Aucun effet sur le comportement • Bonne efficacité (pas de différence de coûts entre les groupes)
Tarraga, 2005 ³⁵	Patients atteints de MA légère sous IChE (n = 46)	Système interactif multimédia sur Internet, associé à un programme intégré de psychostimulation (8 h/jour) et un IChE vs Système interactif multimédia sur Internet + un IChE vs un IChE seul	<p>Système multimédia sur Internet : 3 séances hebdomadaires de 20 min, pendant 24 sem</p> <p>Programme intégré de psychostimulation : 8 h/jour, pendant 24 sem</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration supérieure des scores sur les échelles de l'ADS-Cog et du MMSE avec le système multimédia sur Internet associé à la psychostimulation intégrée de même qu'avec le programme de psychostimulation intégrée seul, comparativement aux IChE seuls.

interventions proposées dans les différentes études. Depuis la publication de cette revue systématique, les résultats d'autres essais ont été publiés; ils sont présentés dans le Tableau 2³²⁻³⁵.

Il existe donc quelques preuves des bienfaits de l'orientation dans la réalité dans les cas de démence, mais des recherches subséquentes seront nécessaires pour établir les modalités optimales de l'application de cette thérapie et ses effets à long terme.

La thérapie psychosociale

Les interventions en thérapie psychosociale visent l'amélioration de l'estime de soi, du bien-être et des aptitudes sociales ou communicationnelles ainsi que la stimulation des capacités mnésiques restantes et la diminution des troubles du comportement.

La thérapie par évocation du passé (*Reminiscence Therapy*) est une des interventions les plus populaires dans le traite-

ment de la démence. Introduite au cours des années 1980, cette approche se fonde sur la réminiscence d'activités, d'événements et d'expériences passés du patient en compagnie d'une personne ou d'un groupe de personnes connues et à l'aide de supports variés (photos, objets personnels familiers, musique et enregistrements sonores). Contrairement à la thérapie individuelle qui se déroule en tête-à-tête avec un intervenant, ces activités d'évocation du passé se réalisent généralement dans des séances regroupant plusieurs patients. Cependant, des méthodes individuelles d'évocation du passé existent aussi. Les séances, auxquelles les membres de la famille du patient sont invités à participer, misent souvent sur une préparation active de la part de l'aidant, qui choisit les souvenirs à évoquer et le matériel à utiliser. Le contenu et les objectifs de ces séances varient donc en fonction du patient et de l'aidant. Comme l'évocation de certains

souvenirs peut s'avérer stressante ou traumatisante, les effets potentiellement néfastes doivent être minutieusement évalués.

Les ECRA ayant évalué les stratégies d'évocation du passé dans la démence sont encore très rares. Une méta-analyse de Cochrane réalisée en 2005 parmi cinq petits ECRA ou études quasi randomisées a conclu que la thérapie par évocation du passé entraînait une amélioration significative sur les plans de la cognition et des symptômes de dépression, comparativement aux résultats observés dans les groupes témoins soumis à l'approche du « contact social » (seule la mémoire autobiographique était évaluée) ou à aucun traitement^{27,36-40}. Cet effet positif se maintenait pendant quatre à six semaines après la fin des interventions. De plus, à la fin de la période d'intervention, les fonctions comportementales s'étaient améliorées et les rapports n'ont fait état

d'aucun effet néfaste sur les critères d'évaluation mesurés. Le seul essai ayant comparé la thérapie par évocation du passé à une approche fondée sur le contact social n'a révélé aucune différence significative sur les plans du comportement, de la communication et du bien-être; mais il a mis en évidence un effet bénéfique de la thérapie sur la cognition³⁸.

Plusieurs essais ont été réalisés depuis cette revue systématique, mais un besoin pressant de nouveaux essais, fondés sur une méthodologie rigoureuse et produisant des conclusions fiables, se fait toujours sentir. Haslam et coll., qui ont comparé les activités d'évocation du passé réalisées individuellement et en groupe à une activité collective témoin, ont observé une amélioration significative de la cognition et du bien-être dans le groupe soumis à la thérapie par évocation du passé seulement⁴¹. Cependant, une autre étude méthodologique menée par Ito et coll. n'a révélé aucune amélioration significative des critères d'évaluation principaux (fonctions cognitives et activités comportementales) dans le groupe à l'étude composé de patients ayant reçu un diagnostic de démence vasculaire et suivant une thérapie par évocation du passé⁴².

Quant à l'étude de Wang et coll. menée auprès de personnes âgées atteintes de troubles cognitifs, elle a évalué l'effet d'une thérapie par évocation du passé réalisée en groupe (huit séances hebdomadaires) sur la progression des troubles cognitifs (MMSE) et sur l'humeur (version courte de l'Échelle de dépression gériatrique – GDS-SF; et Échelle de Cornell pour l'évaluation de la dépression associée à la démence – CSDD)⁴³. Les auteurs ont rapporté une amélioration significative des fonctions cognitives et affectives mesurées par le MMSE et la CSDD.

Il n'existe cependant que peu de données probantes sur l'utilisation de la thérapie par évocation du passé, car le nombre d'essais est encore très faible et leur qualité, souvent médiocre. Les essais

à venir devront signaler plus précisément les éventuels effets néfastes observés.

Par ailleurs, les résultats d'essais en cours se font toujours attendre, notamment ceux des ECRA pragmatiques et multicentriques menés par Woods et coll., qui tentent d'évaluer les effets de la thérapie par évocation du passé sur la QV de groupes mixtes de patients déments et d'aidants familiaux et sur la santé mentale de ces aidants (Questionnaire sur l'état de santé général à 28 questions – GHQ-28)⁴⁴.

La thérapie par l'empathie. Les problèmes de communication, qui sont particulièrement invalidants, s'accroissent généralement au fur et à mesure que la démence progresse. Mise au point par Feil dans les années 1970 pour traiter les troubles cognitifs, la thérapie par l'empathie (*Validation Therapy*) a ensuite été utilisée dans des cas de démence⁴⁵ de gravité variée. Ses objectifs sont de promouvoir la communication avec le sujet dément et de stimuler ses aptitudes communicationnelles résiduelles. Cette méthode ne peut être appliquée que par un personnel qualifié, car elle repose sur la reconnaissance et la compréhension des sentiments du patient et sur leur acceptation et leur validation par des moyens de communications aussi bien verbaux que non verbaux⁴⁶. À noter que la théorie et les techniques de la thérapie par l'empathie ont aussi fait l'objet de critiques⁴⁷.

En 2005, une revue systématique de Cochrane a évalué la thérapie par l'empathie dans les cas de démence⁴⁸. Dans aucun des trois essais inclus on n'a observé d'effet particulier sur le déclin cognitif et fonctionnel. Néanmoins, dans un de ces essais⁴⁹, qui comparait la thérapie par l'empathie au traitement habituel, une amélioration significative sur le plan comportemental a été notée; et dans un autre, qui comparait cette approche à celle du contact social, on a rapporté une amélioration sur les symptômes de dépression⁵¹. Le caractère probant de ces résultats reste cependant

faible et les auteurs concluent que les bienfaits observés « reflètent peut-être simplement les changements découlant de toute activité de groupe structurée ou du surplus d'attention individuelle reçue par les patients ».

Depuis cette dernière revue systématique, la thérapie par l'empathie n'a fait l'objet d'aucun autre ECRA mené à grande échelle et fondé sur une méthodologie rigoureuse. Deux essais ont cependant évalué les effets de la thérapie axée sur les émotions, une combinaison de la thérapie par l'évocation du passé et de la thérapie par l'empathie. Le premier n'a pu démontrer aucune efficacité significative de cette approche sur les paramètres comportementaux⁵²; alors que le second a mis en évidence une amélioration de l'équilibre émotionnel (réduction de l'anxiété) et de l'image de soi (diminution du degré d'insatisfaction) chez des patients atteints de MA légère à modérée résidant dans des centres d'hébergement⁵³.

Les données très limitées issues d'ECRA ne permettent, encore une fois, de tirer aucune conclusion fondée sur l'efficacité de la thérapie par l'empathie dans le traitement de la démence. De nouvelles recherches devront se pencher sur cette question.

La stimulation sensorielle

Diverses thérapies par stimulation sensorielle ont été appliquées dans le traitement de la démence, notamment l'aromathérapie, la musicothérapie, la luminothérapie et la méthode Snoezelen, que nous examinerons ci-après.

L'aromathérapie, qui consiste en l'utilisation d'huiles essentielles pures extraites de plantes odorantes, se pratique sous diverses formes : à l'aide d'un diffuseur, dans l'eau du bain ou en massage. En raison de son profil d'innocuité généralement bien perçue, l'aromathérapie a suscité un grand enthousiasme. Ses supposées propriétés relaxantes et analgésiques pourraient en effet présenter un

certain intérêt pour améliorer la QV ou atténuer les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) chez les sujets déments présentant des troubles de langage, de la confusion et des capacités limitées d'interaction verbale. On attribue effectivement à l'aromathérapie la capacité de réduire les troubles du comportement, d'améliorer le sommeil et de stimuler les comportements motivationnels.

Une revue systématique de Cochrane de 2008 a étudié l'efficacité de l'aromathérapie sur la cognition, le fonctionnement, le comportement, la QV et la relaxation de patients atteints de démence parmi quatre ECRA⁵⁴⁻⁵⁸. Encore une fois, une méta-analyse n'a pas été possible (dû à des données inadéquates) et la seule étude⁵⁵ permettant une analyse a mis en évidence un effet thérapeutique significatif sur l'agitation et les symptômes neuropsychiatriques chez des sujets soumis à une intervention en aromathérapie de quatre semaines. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné les limites méthodologiques de l'étude (on permettait une utilisation concomitante de psychotropes ainsi que des changements dans les ordonnances des sujets). D'autres essais ont produit des résultats contradictoires : un essai croisé⁵⁶ a démontré un effet bénéfique de l'huile de lavande sur l'agitation, comparativement à une huile de tournesol inodore (la méthodologie appliquée ne convenait cependant pas tout à fait à l'étude d'une maladie chronique), alors qu'un autre n'a révélé aucun bienfait significatif⁵⁸.

L'aromathérapie comporte diverses méthodes d'administration et d'application. Lorsqu'elle est associée à un massage, il faut pouvoir distinguer l'effet des huiles essentielles de celui du massage lui-même. Cette remarque est particulièrement pertinente puisqu'on sait maintenant que le massage peut être bénéfique dans les cas d'agitation, comme l'a montré une revue systématique de Cochrane évaluant le massage classique, les techniques de

digitopression et le toucher thérapeutique⁵⁹⁻⁶¹. Les modèles théoriques expliquant les bienfaits de la massothérapie mentionnent notamment l'effet réconfortant du massage qui devient pour le sujet un moyen de « rester en contact » lorsque la communication verbale est compromise.

Malgré les résultats des études récentes mentionnées ci-dessus, les données demeurent insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'aromathérapie dans le traitement des patients atteints de démence; de nouvelles recherches seront nécessaires. La grande variété d'huiles essentielles et de combinaisons d'huiles essentielles qu'on trouve sur le marché, de même que leurs modes et leur fréquence d'administration, les doses à utiliser et la durée des traitements, devront être étudiés et comparés.

La musicothérapie repose sur l'utilisation de la musique ou d'éléments musicaux (voix, sons, rythme) par un thérapeute qualifié dans le cadre de séances d'activités ou à des moments particuliers de la journée (à l'heure des repas ou du bain). Cette approche non pharmacologique améliorerait la communication non verbale, les relations interpersonnelles, l'apprentissage, l'expression ainsi que tout aspect pertinent lié à la satisfaction des besoins physiques, émotionnels, sociaux ou cognitifs. Les buts de cette thérapie sont :

- la stimulation des compétences et des interactions sociales;
- la gestion des problèmes émotionnels;
- l'amélioration de la QV;
- l'atténuation des troubles du comportement, en particulier lorsque le recours au langage n'est plus possible.

La musicothérapie peut être appliquée sur une base individuelle ou en groupe et sur un mode actif ou réceptif selon que les sujets sont engagés ou non dans la création musicale.

Une revue systématique de Cochrane publiée en 2006 a évalué l'effet d'un minimum de cinq séances de musi-

cothérapie dans le traitement des problèmes comportementaux, sociaux, cognitifs et émotionnels liés à la démence⁶²⁻⁶⁸. Ces essais comportent cependant de nombreuses limites et la qualité médiocre des rapports ainsi que la fréquente inadéquation des analyses de données (les mesures de base et les mesures corrélées n'étaient pas prises en compte) ont rendu impossible la réalisation d'une méta-analyse parmi les cinq ECRA⁶³⁻⁶⁸.

Plusieurs ECRA ont été menés depuis cette revue systématique. Raglio et coll. ont ainsi étudié les effets de la musicothérapie sur les SCPD en les comparant aux effets d'un soutien éducatif ou d'activités de formation. Ils ont observé dans le groupe expérimental une baisse significative du score à l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) qui s'est maintenue jusqu'à quatre semaines après la fin de l'intervention⁶⁹. Par ailleurs, un essai croisé réalisé par Holmes et coll. a révélé un effet bénéfique de la musicothérapie sur l'apathie de patients atteints de MA ainsi qu'une meilleure participation des sujets lors de séances interactives de musique jouée sur place, comparativement aux séances utilisant de la musique préenregistrée et à des séances silencieuses⁷⁰. Plus récemment, Guétin et coll. ont évalué les effets de la musicothérapie sur l'anxiété et la dépression de résidents de centres d'hébergement atteints de MA de légère à modérée, en les comparant aux effets observés lors de séances témoins⁷¹. Une amélioration significative de l'anxiété et de la dépression a ainsi été observée jusqu'à huit semaines après l'interruption des interventions.

La qualité des ECRA sur la musicothérapie demeure toutefois discutable. Étant donné les failles méthodologiques des études actuellement disponibles, il n'existe pas de preuves suffisantes pour tirer une conclusion claire et utile sur les bienfaits potentiels de cette approche. De nouveaux essais rigoureusement menés seront nécessaires. Un essai croisé à venir évaluera l'efficacité d'un programme d'un

mois de musicothérapie (basé sur la musique thaï traditionnelle) sur la dépression, les AVQ, le comportement et la qualité du sommeil de 60 patients atteints de démence pendant les quatre semaines suivant la fin des interventions.

La luminothérapie a d'abord été conçue pour traiter les troubles de l'humeur et les troubles du rythme circadien. Comme la somnolence diurne, l'insomnie nocturne et l'agitation observées dans la démence sont souvent attribuées à des changements dégénératifs affectant le rythme circadien, on suppose que ces manifestations pourraient être améliorées grâce à la luminothérapie. La méthode consiste à exposer quotidiennement la zone des yeux du sujet à une luminosité reproduisant une lumière naturelle vive. L'intensité et la durée des séances de luminothérapie ne sont pas encore précisément établies, mais elles varient généralement entre 2 000 et 10 000 lux, pendant 30 à 120 minutes.

Une revue systématique de Cochrane de 2009 a évalué les preuves en faveur de la luminothérapie dans la prise en charge des troubles du sommeil et des troubles cognitifs, fonctionnels, comportementaux et psychiatriques associés à la démence⁷². Huit essais ont été inclus. Les interventions reposaient cependant sur des paramètres variables, notamment :

- l'intensité de l'exposition (par ex. : l'utilisation de la Brite Light Box[®], qui oblige le patient à rester assis devant l'appareil, comparativement à d'autres dispositifs moins directs et moins contraignants, comme des diffuseurs agissant à distance);
- la durée et la fréquence des séances;
- le moment de la journée (matin, après-midi, soir);
- la durée totale du traitement⁷³⁻⁸².

Bien que l'essai le plus fiable ait révélé un effet positif de l'exposition à la lumière vive sur les limites fonctionnelles après six semaines d'intervention⁸², aucun effet bénéfique sur aucun des critères d'évaluation n'a été noté dans la

méta-analyse, possiblement en raison de la trop faible taille de l'échantillon et de l'hétérogénéité des populations étudiées (divers types et niveaux de gravité de démence).

Depuis cette revue systématique, un autre ECRA a évalué les effets de la luminothérapie sur l'agitation et le sommeil des personnes atteintes de démence. Les auteurs ont rapporté une amélioration du sommeil, mais aucune diminution de l'agitation chez les sujets soumis au traitement actif⁸³.

Malgré ces résultats, il n'existe toujours aucune preuve solide des avantages de la luminothérapie dans la démence. De nouvelles recherches devront être menées pour vérifier si cette approche est vraiment efficace et, le cas échéant, pour préciser les meilleurs paramètres d'exposition (intensité, durée des séances et du traitement, moment de la journée). Nous attendons toujours avec impatience les résultats d'une étude de deux ans évaluant les effets de la luminothérapie sur les symptômes de la dépression et le rythme veille-sommeil de sujets atteints de MA au stade précoce ou d'un trouble cognitif léger (TCL) ou se plaignant de problèmes de mémoire⁸⁴.

La méthode Snoezelen, ou stimulation multisensorielle, a été introduite aux Pays-Bas à la fin des années 1970 pour traiter des patients présentant une déficience intellectuelle ou des troubles de l'apprentissage. Cette méthode s'appuie sur la stimulation visuelle, auditive, tactile, gustative et olfactive des sujets au moyen d'effets lumineux, de surfaces tactiles, de musique et d'huiles essentielles. On croit qu'il serait bénéfique d'exposer les patients ayant des aptitudes cognitives et communicationnelles réduites à un environnement peu exigeant sur le plan cognitif, tout en stimulant leurs capacités sensorimotrices résiduelles. La méthode Snoezelen est souvent utilisée pour améliorer l'humeur et atténuer les troubles du comportement ou pour encourager la communication. La plupart des pro-

grammes durent six à huit semaines à raison de deux séances ou plus de 30 à 60 minutes par semaine. Pendant ces séances, les patients sont placés dans un lieu fermé où l'on crée une atmosphère agréable, relaxante et sécurisante. Des applications cliniques existent déjà, mais leur caractère variable (du point de vue de la forme, de la nature, des principes et des procédures) rend l'évaluation de cette méthode complexe.

Une revue systématique de Cochrane de 2008 a analysé deux essais, qui n'ont pas été regroupés, portant sur les effets à court et à long terme de la méthode Snoezelen sur le comportement, l'humeur et la communication de patients atteints de démence de modérée à grave⁸⁵. Dans le premier de ces essais, on a évalué l'effet de huit séances individuelles bihebdomadaires de 30 minutes sur le comportement, l'humeur et la cognition de 136 patients déments⁸⁶. Le second ECRA, basé sur un échantillon en grappes, a été mené auprès de 125 patients déments résidant en centre d'hébergement et a évalué un programme intégré de soins Snoezelen quotidiens appliqués pendant 15 mois par des infirmières auxiliaires autorisées⁸⁷. Ce dernier essai a mis en évidence un effet bénéfique sur les comportements inadéquats, sur l'humeur et sur les interactions, mais ces bienfaits concernaient seulement des sous-échelles de l'instrument et non pas la performance globale sur les plans de l'humeur et du comportement. La qualité méthodologique de ces deux essais a finalement été jugée insuffisante par la revue systématique qui a conclu à l'absence d'effets significatifs à court et à long terme sur la cognition, le comportement, l'humeur, la communication et les interactions.

Une étude pilote à simple insu d'une durée de 12 semaines a depuis lors évalué les effets de la méthode Snoezelen sur les scores des patients déments aux échelles d'observation quotidienne ou à l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression Improvement*). Les auteurs ont rapporté une amélioration proportionnelle à la dose à

Tableau 3

Récents ECRA évaluant l'activité physique dans le traitement de la démence

Auteur	Population	Intervention	Fréquence/Durée	Résultats
Kemoun, 2010 ¹⁰⁴	Sujets atteints de MA (MMSE < 23), capables de marcher pendant 10 min sans assistance technique (n = 31)	Programme d'activité physique (marche, exercices, équilibre et endurance) vs Aucune activité physique	Séances de 1 heure, 3 fois/sem, pendant 15 sem	Amélioration significative du score général à l'Évaluation rapide des fonctions cognitives (ERFC – version française) et de l'efficacité de la marche (vitesse de marche et longueur des pas)
Eggermon, 2009 ¹⁰⁵	Patients atteints de démence modérée et résidant dans un centre d'hébergement (n = 97)	Programme d'activité physique (marche) vs Visites à caractère social	Séances de 30 min, 5 jours/sem, pendant 6 sem	Aucun effet significatif de l'intervention sur les fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives et cognition globale)
Steinberg, 2009 ¹⁰⁶	Patients atteints de MA (n = 27)	Programme d'exercices à domicile appliqué par l'aidant vs Outil d'évaluation de sécurité à domicile	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne observance du programme d'exercice • Tendance à une amélioration du fonctionnement de la main et de la force des membres inférieurs (critères d'évaluation principaux) • Tendance à une accentuation de la dépression et à une baisse des scores de la QV (critères d'évaluation secondaires)
Santana-Sosa, 2008 ¹⁰⁷	Patients atteints de MA (n = 16)	Programme d'entraînement physique (exercices de musculation, de souplesse, de mobilité articulaire, d'équilibre et de coordination) vs Groupe de contrôle	12 sem	Amélioration significative de la force musculaire dans le haut et le bas du corps, de la souplesse, de l'agilité, de l'équilibre dynamique ainsi que de l'endurance (<i>Senior Fitness Test</i>), de la démarche et de l'équilibre (<i>Test de Tinelli</i>) et de l'autonomie dans les AVQ (scores à l'échelle de Katz et Barthel)
Williams, 2008 ¹⁰⁸	Patients atteints de MA modérée à grave et résidant dans un centre d'hébergement (n = 45)	Séances individuelles d'entraînement physique complet (force, équilibre et souplesse, marche) vs Marche avec supervision vs Conversations	Séances de 30 min, 5 jours/sem, pendant 16 semaines	Effet bénéfique sur la dépression (d'après la CSDD) plus marqué dans le groupe soumis à l'entraînement physique

l'échelle CGI-I, qui s'est maintenue pendant 12 semaines après la dernière séance⁸⁸.

Les données probantes existantes sont toutefois encore insuffisantes pour conclure à l'efficacité de la méthode Snoezelen dans la prise en charge des comportements inadéquats, de l'humeur, des interactions

et de la communication chez les patients atteints de démence. De futurs ECRA plus rigoureux seront nécessaires.

La thérapie par le mouvement

L'activité physique peut devenir un outil thérapeutique utile dans une

variété de populations cibles, notamment chez les personnes âgées en bonne santé et les patients atteints de démence même à un stade avancé, chez lesquels on peut utiliser des mouvements passifs.

Des essais ont démontré les bienfaits

de la thérapie par le mouvement sur la dépression⁸⁹, la QV⁹⁰, les chutes⁹¹, la fonction cardiovasculaire⁹² et l'invalidité⁹³. On a aussi montré que l'activité physique régulière peut ralentir et prévenir le déclin fonctionnel associé au vieillissement et améliorer la masse musculaire, la compliance artérielle, le métabolisme énergétique, la santé cardiovasculaire, la force musculaire et les capacités fonctionnelles générales⁹⁴.

Plusieurs composantes de la forme physique, considérées une à une ou de façon combinée, ont déjà été décrites, notamment la santé des systèmes cardiorespiratoire et musculaire (endurance et force musculaires), la souplesse (techniques d'étirement) et l'équilibre. La mise en forme cardiorespiratoire, également appelée entraînement aérobique, sollicite les fonctions cardiovasculaire et respiratoire qui travaillent de concert afin d'apporter aux muscles assez d'oxygène pour leur permettre de produire l'énergie requise. Une bonne santé cardiorespiratoire permet au patient de rester physiquement actif, de maintenir son niveau de performance et de récupérer rapidement après un effort physique. On croit aussi qu'elle peut améliorer ses capacités cognitives. Les expériences animales suggèrent un fondement physiologique aux effets bénéfiques de l'activité physique aérobique sur la cognition : ces effets s'expliqueraient par une augmentation du débit sanguin cérébral et une élévation du taux d'extraction de l'oxygène et d'utilisation du glucose⁹⁵ ou encore par l'activation de facteurs de croissance liés à la densité capillaire⁹⁶. La physiopathologie de l'exercice appliquée à la démence a également été étudiée à l'aide de modèles animaux, qui suggèrent un ralentissement des mécanismes physiopathologiques de la démence⁹⁷. L'activité physique pourrait être un facteur de prévention du déclin cognitif en préservant le débit sanguin cérébral résiduel, ce qui réduirait par le fait même les risques cardiovasculaires⁹⁸.

Une revue systématique de Cochrane

a poussé plus loin l'étude des effets de l'activité physique (entraînement aérobique ou toute activité physique, quel qu'en soit la durée) sur la cognition, le fonctionnement et le comportement de patients atteints de démence ainsi que sur des paramètres liés aux aidants et sur l'utilisation des services de santé⁹⁹. Quatre ECRA, basés sur une méthodologie à l'insu appropriée, ont comparé des programmes d'activité physique aux soins habituels prodigués dans les cas de démence¹⁰⁰⁻¹⁰³. Les programmes examinés variaient entre des séances trihebdomadaires de 30 minutes pendant deux semaines et une série de séances bihebdomadaires d'une heure¹⁰²⁻¹⁰³. En raison de la non-disponibilité de données adéquates, seulement deux essais ont été retenus dans la méta-analyse. Et bien qu'un de ces essais ait rapporté un ralentissement significatif du déclin dans l'accomplissement des AVQ à la suite d'un programme collectif d'exercices (entraînement à la marche, à la force musculaire, à l'équilibre et à la souplesse), la méta-analyse n'a noté aucun effet significatif sur la cognition, le fonctionnement, le comportement, la dépression ou la mortalité.

Depuis cette revue systématique, quatre nouveaux ECRA ont été menés, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 3¹⁰⁴⁻¹⁰⁸.

Étant donné la quantité très limitée de données probantes actuellement disponibles, il est difficile de confirmer les bienfaits de l'activité physique sur la cognition, le fonctionnement, le comportement, la dépression et la mortalité chez les personnes atteintes de démence. Les thérapies basées sur l'activité motrice sont en outre sujettes à une grande variabilité, notamment en ce qui concerne :

- le type d'exercices proposés (entraînement aérobique, marche, exercices isotoniques, force musculaire, en activités simples ou combinées);
- leur intensité (faible, modérée ou élevée);
- la fréquence des séances (entre une et

six séances par semaine);

- la durée des séances (de 20 à 150 minutes);
- la durée de l'intervention (de 2 à 112 semaines).

L'activité physique pourrait bien avoir un effet bénéfique dans les cas de démence, mais de nouvelles études devront permettre de déterminer les interventions les plus efficaces. On devra aussi voir à l'homogénéité des populations étudiées, en ce qui a trait au type de démence, à son niveau de gravité et au degré de mobilité des patients, car ces critères détermineront la faisabilité des interventions. Les effets indésirables potentiels (comme les chutes et les fractures) devront aussi être analysés plus minutieusement. Plusieurs incertitudes demeurent, notamment sur la durée des effets après la fin de l'entraînement et sur l'intensité de l'entraînement d'appoint requis pour récupérer les bienfaits préalablement observés¹⁰⁹.

Peu d'essais ont étudié les bienfaits de l'activité physique chez les personnes âgées atteintes de TCL. En 2005, une étude de Scherder et coll., menée auprès de 43 personnes âgées frêles présentant un TCL, a révélé une amélioration des fonctions exécutives chez les patients d'un groupe de marche, comparativement à ceux d'un groupe d'exercices pour les mains et le visage et à ceux d'un groupe témoin¹¹⁰. Chez 33 des participants, l'entraînement aérobique intense et le programme témoin d'exercices d'étirement ont mis en évidence des effets sur la cognition qui variaient en fonction du sexe (amélioration de la performance à de multiples tests sur les fonctions exécutives chez les femmes, mais sur un seul test chez les hommes)¹¹¹.

Dans une perspective de prévention du déclin cognitif, il est important faire la distinction entre les exercices aérobiques et les exercices anaérobiques. Une récente revue systématique de Cochrane s'est penchée sur les effets de l'activité physique aérobique sur les fonctions cognitives des personnes âgées en bonne santé¹¹². Les 11 ECRA

inclus dans cette étude évaluaient divers programmes d'exercices visant tous l'amélioration de la santé cardiovasculaire, mais comportant des séances d'intensité, de durée et de fréquence variées¹¹³⁻¹²³. Les domaines cognitifs évalués variaient aussi considérablement d'un essai à l'autre. Parmi ces 11 ECRA, 8 ont rapporté une amélioration des performances cardiorespiratoires (augmentation moyenne de 14 % de l'absorption maximale d'oxygène – VO₂ max) à la suite d'un programme d'exercices aérobie. Des améliorations dans au moins un domaine de la cognition ont également été observées, dont les plus notables concernaient la fonction motrice et l'attention auditive (avec une ampleur de l'effet standardisée de 1,17 et 0,50, respectivement). Des effets modérés ont aussi été observés sur la vitesse cognitive et l'attention visuelle (avec une ampleur de l'effet standardisée de 0,26 dans les deux cas). Aucune amélioration significative n'a cependant été notée dans la majorité des nombreux domaines cognitifs étudiés. À la lumière de ces résultats, la revue systématique souligne le besoin de tests cognitifs plus homogènes et reproductibles pour appuyer les recherches futures. D'autres méta-analyses ont d'ailleurs produit des résultats variables¹²⁴⁻¹²⁶, qui pourraient s'expliquer par les différences dans la période examinée et dans la rigueur des critères d'inclusion définis par la méthodologie des essais; mais les résultats semblent dépendre avant tout des critères d'inclusion des populations étudiées et des tests cognitifs utilisés.

Depuis cette revue, un essai basé sur un programme d'activité physique de 24 semaines, dans lequel 60 % des patients présentaient un TCL, a observé, à la fin de l'intervention, un effet bénéfique modeste mais significatif sur les résultats à l'échelle de l'ADAS-Cog (avec une différence de 1,3 point entre les groupes dont le score de départ moyen était de 7). Cet effet bénéfique s'est maintenu jusqu'à 18 mois¹²⁷.

Il existe donc des données probantes qui confirment les bienfaits de l'activité physique aérobie et de la mise en forme cardiorespiratoire sur les fonctions cognitives des personnes âgées en bonne santé, particulièrement sur leur fonction motrice, leur vitesse cognitive et leur attention auditive et visuelle. Quant aux possibles bienfaits sur les autres aspects cognitifs, ils devront faire l'objet de recherches subséquentes. Les preuves demeurent donc insuffisantes, à ce jour, pour affirmer que l'amélioration de la performance cardiorespiratoire suscite une amélioration générale des fonctions cognitives. Il est possible, par ailleurs, que les bienfaits observés sur les divers domaines de la cognition s'expliquent par des mécanismes autres que la mise en forme aérobie¹²⁵.

Comme les approches non pharmacologiques potentiellement efficaces sont multiples, en particulier dans la prévention de la démence, il pourrait être utile de mettre au point des interventions touchant plusieurs domaines à la fois, afin de profiter des possibles effets synergiques. Étant donné la nature multifactorielle de la MA, il semblerait tout à fait logique de combiner plusieurs stratégies (activité physique, nutrition, stimulation cognitive) et d'étudier non seulement les effets spécifiques de chaque type d'intervention, mais aussi leurs éventuels effets synergiques. Plusieurs essais « multidomains » ont d'ailleurs été conçus dans cette perspective¹²⁹⁻¹³¹. Ces essais « multidomains » posent cependant plusieurs défis particuliers en rapport avec l'insu, la constitution des groupes témoins, la sélection des populations étudiées et l'observance des interventions¹³². Il est également difficile dans ce contexte de cerner les effets spécifiques des différents facteurs qui peuvent avoir des mécanismes d'action communs (des mécanismes cardiovasculaires, par exemple) et un phénomène de contamination intergroupe est donc possible.

Conclusion

Afin de contrecarrer le déclin cognitif, émotionnel et comportemental lié à la démence, de stimuler les aptitudes résiduelles des patients et de les aider à adapter leur mode de vie à leurs capacités fonctionnelles, des études se sont penchées sur les traitements non pharmacologiques pour la prévention et la prise en charge de cette affection. Certaines de ces approches ciblent un symptôme ou un processus particulier de la démence (la cognition ou les SCPD), alors que d'autres portent sur des phénomènes plus généraux. Des revues systématiques ont elles aussi tenté d'évaluer l'efficacité de plusieurs stratégies non pharmacologiques sur divers critères d'évaluation, certaines se concentrant sur un aspect précis (le plus souvent les SCPD¹³³⁻¹³⁵, le placement en établissement¹³⁶ ou les fugues¹³⁷), alors que d'autres ont produit une vue d'ensemble plus complète¹³⁸.

Malgré l'intérêt grandissant soulevé par plusieurs de ces stratégies, les recherches sur l'efficacité des interventions non médicamenteuses restent rares. Cette situation pourrait s'expliquer en partie par le peu d'intérêt commercial suscité par la mise au point d'interventions non pharmacologiques, comparativement aux approches pharmacologiques, et par les défis méthodologiques particuliers qu'elles posent¹³⁸. Les données rigoureusement probantes sur ces stratégies non médicamenteuses restent donc limitées.

Une annexe du CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), proposant des normes pour les rapports d'études sur les traitements non pharmacologiques, est maintenant disponible¹³⁹, ce qui devrait améliorer la qualité de ces rapports. Plusieurs documents déposés s'attachaient d'ailleurs aux difficultés liées à l'insu dans ce type d'essais^{140 141}.

Références :

1. Pietropaolo S, Sun Y, Li R, et coll. The impact of voluntary exercise on mental health in rodents: a neuroplasticity perspective. *Behav Brain Res* 2008; 192:42-60.
2. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychological Rehabilitation* 2004; 14:385-40.
3. Wilson BA. Cognitive rehabilitation: how it is and how it might be. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3:487-96.
4. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et coll. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003260.
5. Beck C, Heacock P, Mercer S, et coll. The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. *J Geriatr Psychiatry* 1988; 21:73-88.
6. Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, et coll. Results of a randomized placebo-controlled study of memory training for mildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol* 2003; 10:215-23.
7. Corbeil RR, Quayhagen MP, Quayhagen M. Intervention effects on dementia caregiving interaction: a stress-adaptation modeling approach. *J Aging Health* 1999; 11:79-95.
8. Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:1-9.
9. De Vreese LP, Neri M, Fioravanti M, et coll. Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:794-809.
10. Heiss WD, Kessler J, Mielke R, et coll. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. *Dementia* 1994; 5:88-98.
11. Koltai DC, Welsh-Bohmer KA, Smechel DE. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001; 11:455-75.
12. Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, et coll. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:395-402.
13. Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, et coll. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:249-65.
14. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et coll. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association of Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278:1363-71.
15. Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM, et coll. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil* 2005; 19:861-9.
16. Mahncke HW, Connor BB, Appelman J, et coll. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:12523-8.
17. Valentijn SA, van Hooren SA, Bosma H, et coll. The effect of two types of memory training on subjective and objective memory performance in healthy individuals aged 55 years and older: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2005; 57:106-14.
18. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et coll. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006; 296:2805-14.
19. Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:179-87.
20. Breuil V, De Rotrou J, Forette F, et coll. Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994; 9:211-17.
21. Small GW. What we need to know about age related memory loss. *BMJ* 2002; 324:1502-5.
22. Taulbee LR, Folsom JC. Reality orientation for geriatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1966; 17:133-5.
23. Dietch JT, Hewett LJ, Jones S. Adverse effects of reality orientation. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:974-6.
24. Powell-Proctor L, Miller E. Reality orientation: a critical appraisal. *Br J Psychiatry* 1982; 140:457-63.
25. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1997; 154(Suppl):1-39.
26. Spector A, Orrell M, Davies S, et coll. WITHDRAWN: Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001119.
27. Baines S, Saxby P, Ehler K. Reality orientation and reminiscence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry* 1987; 151:222-31.
28. Ferrario E, Cappa G, Molaschi M, et coll. Reality Orientation Therapy in institutionalized elderly patients: preliminary results. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1991; 12:139-42.
29. Gerber GJ, Prince PN, Snider HG, et coll. Group activity and cognitive improvement among patients with Alzheimer's disease. *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42:843-5.
30. Wallis GG, Baldwin M, Higginbotham P. Reality orientation therapy--a controlled trial. *Br J Med Psychol* 1983; 56(Pt 3):271-7.
31. Woods RT. Reality orientation and staff attention: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979; 134:502-7.
32. Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187:450-5.
33. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et coll. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183:248-54.
34. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, et coll. Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188:574-80.
35. Tarraga L, Boada M, Modinos G, et coll. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1116-21.
36. Woods B, Spector A, Jones C, et coll. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001120.
37. Goldwasser AN, Auerbach SM, Harkins SW. Cognitive, affective, and behavioral effects of reminiscence group therapy on demented elderly. *Int J Aging Hum Dev* 1987; 25:209-22.
38. Lai CK, Chi I, Kayser-Jones J. A randomized controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr* 2004; 16:33-49.
39. Morgan S. The impact of a structured life review process on people with memory problems living in care homes. Thesis (D. Clin Psy)--University of Wales Bangor (Psychology), 2000.
40. Thorgrimsen L, Schweitzer P, Orrell M. Evaluating reminiscence for people with dementia: a pilot study. *The Arts in Psychotherapy* 2002; 29:93-97.
41. Haslam C, Haslam SA, Jetten J, et coll. The social treatment: the benefits of group interventions in residential care settings. *Psychol Aging* 2010; 25:157-67.
42. Ito T, Meguro K, Akanuma K, et coll. A randomized controlled trial of the group reminiscence approach in patients with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:48-54.
43. Wang JJ. Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of

- demented elderly in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:1235-40.
44. Woods RT, Bruce E, Edwards RT, et coll. Reminiscence groups for people with dementia and their family carers: pragmatic eight-centre randomised trial of joint reminiscence and maintenance versus usual treatment: a protocol. *Trials* 2009; 10:64.
 45. Feil N. The validation breakthrough: simple techniques for communicating with people with "Alzheimer's-type dementia". Baltimore: Health Promotion Press 1993.
 46. Goudie F. Understanding confusion, reality orientation and validation therapy. *Nursing Times* 1989; 85:35-7.
 47. Morton I. *Person-centred approaches to dementia care*. Winslow Press, 1999.
 48. Neal M and Briggs M. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001394.
 49. Peoples M. *Validation therapy versus reality orientation as treatment for disorientated institutionalised elderly* [dissertation]. Akron (OH): University of Akron, College of Nursing, 1982.
 50. Robb SS, Stegman CE and Wolanin MO. No research versus research with compromised results: a study of validation therapy. *Nurs Res* 1986; 35:113-8.
 51. Toseland RW, Diehl M, Freeman K, et al. The impact of validation group therapy on nursing home residents with dementia. *J Appl Gerontol* 1997; 16:31-50.
 52. Schrijnemaekers V, van Rossum E, Candel M, et al. Effects of emotion-orientated care on elderly people with cognitive impairment and behavioural problems. *Int J of Geriatr Psychiatry* 2003; 17:926-37.
 53. Finnema E, Droes RM, Ettema T, et al. The effect of integrated emotion-orientated care versus usual care on elderly persons with dementia in the nursing home and on nursing assistants: a randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:330-43.
 54. Holt F, Birks T, Thorgrimsen L, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003150.
 55. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:553-8.
 56. Lin PW, Chan WC, Ng BF, et al. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:405-10.
 57. Myers S. Investigating cognitive effects of aromatherapy on people with dementia living in residential care facilities. *ISRCTN Register* 2005.
 58. Smallwood J, Brown R, Coulter F, et al. Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:1010-3.
 59. Hansen VN, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004989.
 60. Eaton M, Mitchell-Bonair IL, Friedmann E. The effect of touch on nutritional intake of chronic organic brain syndrome patients. *J Gerontol* 1986; 41:611-6.
 61. Remington R. Calming music and hand massage with agitated elderly. *Nurs Res* 2002; 51:317-23.
 62. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, et al. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003477.
 63. Brotons M, Koger SM. The impact of music therapy on language functioning in dementia. *J Music Ther* 2000; 37:183-95.
 64. Clark ME, Lipe AW, Bilbrey M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *J Gerontol Nurs* 1998; 24:10-7.
 65. Gerdner LA. Effects of individualized versus classical "relaxation" music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's disease and related disorders. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:49-65.
 66. Groene RW. Effectiveness of music therapy 1:1 intervention with individuals having senile dementia of the alzheimer's type. *J Music Ther* 1993; 30:138-57.
 67. Lord TR, Garner JE. Effects of music on Alzheimer patients. *Percept Mot Skills* 1993; 76:451-5.
 68. Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, et al. The PACE study: a randomised clinical trial of cognitive activity (CA) for older adults with mild cognitive impairment (MCI). *Trials* 2009; 10:114.
 69. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22:158-62.
 70. Holmes C, Knights A, Dean C, et al. Keep music live: music and the alleviation of apathy in dementia subjects. *Int Psychogeriatr* 2006; 18:623-30.
 71. Guetin S, Portet F, Picot MC, et al. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28:36-46.
 72. Forbes D, Culum I, Lischka AR, et al. Light therapy for managing cognitive, sleep, functional, behavioural, or psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003946.
 73. Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, et al. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 2003; 1:22-36.
 74. Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, et al. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11:194-203.
 75. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:239-46.
 76. Dowling GA, Graf CL, Hubbard EM, et al. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. *West J Nurs Res* 2007; 29:961-75.
 77. Dowling GA, Mastick J, Hubbard EM, et al. Effect of timed bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:738-43.
 78. Gasio PF, Krauchi K, Cajochen C, et al. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38:207-16.
 79. Graf A, Wallner C, Schubert V, et al. The effects of light therapy on minimal state examination scores in demented patients. *Biol Psychiatry* 2001; 50:725-7.
 80. Lyketsos CG, Veiel LL, Baker A, et al. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:520-25.
 81. Mishima K, Hishikawa Y, Okawa M. Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 1998; 15:647-54.
 82. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:2642-55.
 83. Burns A, Allen H, Tomenson B, et al. Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:711-21.
 84. Most EI, Scheltens P, Van Someren EJ. Prevention of depression and sleep disturbances in elderly with memory-problems by activation of the biological clock with light—a randomized clinical trial. *Trials* 2010; 11:19.
 85. Chung JC, Lai CK, Chung PM, et al. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003152.
 86. Baker R, Holloway J, Holtkamp CCM, et al. Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. *J Adv Nurs* 2003; 43:465-77.

87. van Weert JC, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PM, et al. Behavioral and mood effects of snoezelen integrated into 24-hour dementia care. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:24-33.
88. Milev RV, Kellar T, McLean M, et coll. Multisensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single-blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23:372-6.
89. Netz Y, Wu MJ, Becker BJ, et coll. Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging* 2005; 20:272-84.
90. Spirduso WW, Cronin DL. Exercise dose-response effects on quality of life and independent living in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:5598-608; discussion S09-10.
91. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et coll. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 2004; 328:680.
92. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et coll. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109-16.
93. Keysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disability? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med* 2003; 25:129-36.
94. Lemura LM, von Duvillard SP, Mookerjee S. The effects of physical training of functional capacity in adults. Ages 46 to 90: a meta-analysis. *J Sports Med Phys Fitness* 2000; 40:1-10.
95. Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, et coll. Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging* 2002; 23:941-55.
96. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25:295-301.
97. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement* 2007; 3:S30-7.
98. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, et coll. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117:1037-46.
99. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, et coll. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006489.
100. Frances T, Sorrell J, Butler FR. The effects of regular exercise on muscle strength and functional abilities of late stage Alzheimer's residents. *American Journal of Alzheimer's Disease* 1997; 12:122-7.
101. Holliman DC, Orgassa UC, Forney JP. Developing an interactive physical activity group in a geriatric psychiatry facility. *Activities, Adaptation and Aging*. 2001; 26:57-69.
102. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et coll. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:158-65.
103. Stevens J, Killeen M. A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* 2006; 21:32-40.
104. Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, et coll. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29:109-14.
105. Eggermont LH, Swaab DF, Hol EM, et coll. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:802-4.
106. Steinberg M, Leoutsakos JM, Podewils LJ, et coll. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: the Maximizing Independence in Dementia (MIND) study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:680-5.
107. Santana-Sosa E, Barriopedro MI, Lopez-Mojares LM, et coll. Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. *Int J Sports Med* 2008; 29:845-50.
108. Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008; 12:72-80.
109. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007; 11:342-8.
110. Scherder EJ, Van Paasschen J, Deijen JB, et coll. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2005; 9:272-80.
111. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et coll. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010; 67:71-9.
112. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et coll. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005381.
113. Bakken RC, Carey JR, Di Fabio RP, et coll. Effect of aerobic exercise on tracking performance in elderly people: a pilot study. *Phys Ther* 2001; 81:1870-9.
114. Blumenthal JA, Emery CF, Madden DJ, et coll. Cardiovascular and behavioral effects of aerobic exercise training in healthy older men and women. *J Gerontol* 1989; 44:M147-57.
115. Emery CF, Gatz M. Psychological and cognitive effects of an exercise program for community-residing older adults. *Gerontologist* 1990; 30:184-8.
116. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, et coll. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychology* 1998; 17:232-40.
117. Fabre C, Chamari K, Mucci P, et coll. Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med* 2002; 23:415-21.
118. Hassmen P, Koivula N. Mood, physical working capacity and cognitive performance in the elderly as related to physical activity. *Aging (Milano)* 1997; 9:136-42.
119. Kramer AF, Hahn S, McAuley E, et coll. Exercise, aging and cognition: Healthy body, health mind? In: AD Fisk and W Rogers, eds. *Human factors interventions for the health care of older adults*. Erlbaum, Hillsdale, N.J., 2001, pp. 91-120.
120. Madden DJ, Blumenthal JA, Allen PA, et coll. Improving aerobic capacity in healthy older adults does not necessarily lead to improved cognitive performance. *Psychol Aging* 1989; 4:307-20.
121. Moul JL, Goldman B, Warren B. Physical activity and cognitive performance in the older population. *JAPA* 1995; 3:135-45.
122. Panton LB, Graves JE, Pollock ML, et coll. Effect of aerobic and resistance training on fractionated reaction time and speed of movement. *J Gerontol* 1990; 45:M26-31.
123. Whitehurst M. Reaction time unchanged in older women following aerobic training. *Percept Mot Skills* 1991; 72:251-6.
124. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14:125-30.
125. Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, et coll. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006; 52:119-30.
126. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:1694-704.
127. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et coll. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a random-

- ized trial. *JAMA* 2008; 300:1027-37.
128. Hill KD, LoGiudice D, Lautenschlager NT, et coll. Effectiveness of balance training exercise in people with mild to moderate severity Alzheimer's disease: protocol for a randomised trial. *BMC Geriatr* 2009; 9:29.
129. Barnes D. The Mental Activity and eXercise Trial for seniors (MAX). San Francisco, CA: University of California. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00522899?term5=NCT00522899&rank51>. Accessed September 2010.
130. Burgener SC, Yang Y, Gilbert R, et coll. The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23:382-94.
131. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, et coll. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 5:114-21.
132. Coley N, Andrieu S, Gardette V, et coll. Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev* 2008; 30:35-66.
133. Kong EH, Evans LK and Guevara JP. Nonpharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health* 2009; 13:512-20.
134. Kverno KS, Black BS, Nolan MT, et coll. Research on treating neuropsychiatric symptoms of advanced dementia with non-pharmacological strategies, 1998-2008: a systematic literature review. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:825-43.
135. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, et coll. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1116-28.
136. Robinson L, Hutchings D, Corner L, et coll. A systematic literature review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to prevent wandering in dementia and evaluation of the ethical implications and acceptability of their use. *Health Technol Assess* 2006; 10:iii, ix-108.
137. Van Mierlo LD, Van der Roest HG, Meiland FJ, et coll. Personalized dementia care: proven effectiveness of psychosocial interventions in subgroups. *Ageing Res Rev* 2010; 9:163-83.
138. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, et coll. Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *JAMA* 2003; 290:1062-70.
139. Boutron I, Moher D, Altman DG, et coll. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148:295-309.
140. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, et coll. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in non-pharmacologic than pharmacologic trials. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:543-50.
141. Boutron I, Guittet L, Estellat C, et coll. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med* 2007; 4:e61.