



Les symptômes non moteurs la face cachée de la maladie de Parkinson

Christiane Lepage

Vous suivez M. Tremblay depuis plusieurs années. Cet homme de 65 ans souffre de la maladie de Parkinson depuis cinq ans et, pour la première fois, son épouse l'accompagne. D'entrée de jeu, elle prend la parole :

- *Mon mari crie la nuit, bouge et m'a même frappée ! Et il ne s'intéresse plus à rien. Et je ne sais plus quoi lui donner contre la constipation !*
- *Et les tremblements ?*
- *Ses tremblements sont bien maîtrisés par ses médicaments.*

Connaissez-vous les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson ?

Quand on évoque la maladie de Parkinson, les images du tremblement et de la posture voûtée du pape Jean-Paul II et de la dyskinésie de l'acteur Michael J. Fox nous viennent en tête. En plus de ces manifestations motrices observables, la maladie de Parkinson est associée à des symptômes dits « non moteurs ». Cette appellation recouvre un vaste ensemble de problèmes, plus de quarante, dont les principaux sont énumérés dans le *tableau I*^{1,2}. Si les manifestations motrices de la maladie de Parkinson prennent le devant de la scène, les symptômes non moteurs sont souvent sous-diagnostiqués et même sous-signalés par les patients eux-mêmes³. Or, la quasi-totalité (98,6 %) des patients parkinsoniens vont présenter en moyenne sept symp-

La D^{re} Christiane Lepage, omnipraticienne, exerce à l'unité des troubles du mouvement du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et est professeure adjointe de clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Montréal.

tômes non moteurs au bout de cinq à dix années d'évolution de la maladie¹. Ce cumul parfois impressionnant représente un fardeau plus important sur la qualité de vie des patients que les symptômes moteurs⁴ et constitue les déterminants principaux de la perte d'autonomie et du placement en hébergement de cette clientèle⁵.

La physiopathologie des symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson est complexe et met en jeu d'autres neurotransmetteurs que la dopamine, comme la sérotonine et la noradrénaline. Le processus de formation des corps de Lewy ne commencerait pas dans la substance noire, mais plutôt selon une voie caudorostrale, comme le propose Braak⁶. Son modèle en six étapes permettrait d'expliquer en partie la chronologie de l'apparition des symptômes non moteurs et le fait que certains précèdent, parfois de plusieurs années, l'apparition des symptômes moteurs (*tableau II*)⁶.

Même si, déjà en 1817, James Parkinson, dans son *Essay on the Shaking Palsy*⁷, faisait référence à plusieurs symptômes non moteurs, les chercheurs ont avant tout consacré leur énergie aux aspects moteurs

La quasi-totalité (98,6 %) des parkinsoniens vont présenter en moyenne sept symptômes non moteurs au bout de cinq à dix années d'évolution de la maladie.

Repère

Tableau I

Symptômes non moteurs^{2,11,16}

Symptômes neuropsychiatriques

- Dépression (50,1 %)
- Anxiété
- Asthénie
- Hallucinations (22,52 %)
- Atteintes cognitives (de 75 % à 90 %)

Problèmes digestifs

- Constipation (52,48 %)
- Hypersalivation (41,52 %)
- Dysphagie (30 %)*

Problèmes de sommeil

- Trouble du comportement en sommeil paradoxal
- Insomnie
- Hypersomnolence diurne

Problèmes sensoriels

- Douleur
- Hyposmie
- Diplopie, vision embrouillée

Dysfonctionnement du SNA

- Hypotension orthostatique (30 %)
- Impériosité mictionnelle (55,81 %) et nycturie (61,9 %)
- Troubles sexuels
- Transpiration excessive

Autres

- Hypophonie (symptôme moteur, 75 %)[†]
- Dermite séborrhéique

*Ce symptôme a un double statut (moteur et non moteur), mais est toujours compris dans les symptômes non moteurs dans les publications les plus importantes sur le sujet¹⁴. †Même s'il s'agit d'un symptôme moteur, nous avons tout de même décidé de l'aborder étant donné sa fréquence élevée.

de la maladie. Depuis une dizaine d'années, cette face cachée de la maladie de Parkinson fait heureusement l'objet de plusieurs études, mais il est encore trop tôt pour bénéficier de lignes directrices précises. La prise en charge doit donc souvent reposer sur une approche empirique, utilisant les lignes directrices qui s'appli-

quent aux clientèles non parkinsoniennes et tenant compte des attentes du patient, de ses autres maladies et des interactions médicamenteuses.

Nous aborderons avec M. Tremblay les symptômes non moteurs les plus fréquents et proposerons une approche pratique adaptée aux particularités du patient souffrant d'une maladie de Parkinson.

Que peut-on proposer aux patients ?

Après avoir terminé votre anamnèse et votre examen physique, vous ajoutez trois nouveaux éléments à la liste de problèmes : un trouble du sommeil, un trouble d'adaptation et une majoration de la constipation qui était déjà présente chez ce patient.

Parmi les problèmes de sommeil du patient parkinsonien (tableau III)⁴, le trouble du comportement en sommeil paradoxal est surtout dérangent pour... le conjoint. En effet, cette perturbation de la phase REM du sommeil entraîne une perte de la paralysie motrice physiologique et les parkinsoniens vont « vivre » leurs rêves, souvent des cauchemars, en bougeant, en criant, en frappant leur conjoint, voire en se blessant eux-mêmes. Bien qu'impressionnant, ce trouble n'altère pas toujours la qualité du sommeil du patient, mais amène souvent le conjoint à faire chambre à part. En cas de doute à l'anamnèse, le diagnostic peut être confirmé par une polysomnographie. Au besoin, le traitement suggéré est le clonazépam (0,25 mg – 1 mg au coucher), dont l'action cible la phase REM du sommeil.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'insomnie, mais la mélatonine peut être tentée à raison de 3 mg à 9 mg au coucher. Certaines données en appuieraient l'efficacité. Par ailleurs, cette molécule est bien tolérée⁸. Elle peut également être tentée avant le clonazépam ou en association avec ce dernier pour le trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Les troubles de l'humeur sont extrêmement fréquents chez les patients parkinsoniens, la dépression constituant le principal facteur d'atteinte à la qualité de vie, que la maladie de Parkinson soit diagnostiquée depuis peu ou depuis longtemps⁹. La nortriptyline et la désipramine sont probablement efficaces, mais sont souvent mal tolérées¹⁰. En pratique, nous utilisons le citalopram, la venlafaxine, le bupropion et la mirtazapine en raison de leur profil d'innocuité.

Tableau II**Physiopathologie des symptômes non moteurs⁶**

Stades	Régions touchées	Signes et symptômes
1 et 2	Bulbe olfactif Région bulbopontine	Hyposmie Problèmes du SNA Constipation
3 et 4	Substance noire Régions amygdalolimbiques	Troubles du sommeil Troubles de l'humeur Troubles moteurs
5 et 6	Diffusion à l'ensemble du néocortex	Atteintes cognitives

Notons que 4 % ou 5 % des patients connaissent une détérioration du tremblement attribuable aux ISRS.

La constipation est fréquente et peut être opiniâtre au point de constituer le principal problème. L'évaluation reste à la discrétion du médecin traitant qui pourra prodiguer les conseils usuels non pharmacologiques et prescrire des agents osmotiques. Le polyéthylène glycol est le seul agent dont l'efficacité est reconnue dans la littérature¹⁰.

Vous revoyez M. Tremblay que vous aviez dirigé vers le groupe de soutien de la Société de Parkinson (www.parkinsonquebec.ca). Vous lui aviez aussi fortement suggéré la pratique d'exercices physiques. Sa constipation a diminué grâce à la prise de lactulose à raison de 30 ml, 2 f.p.j. Votre patient ne se plaignant pas de son trouble du sommeil, le couple a décidé de faire « chambre à part ». L'état de M. Tremblay s'est nettement amélioré, au point que le couple va passer quelques semaines en Floride l'hiver prochain avec des amis.

Vous revoyez M. Tremblay annuellement. À 69 ans, au cours d'une de ses visites régulières, il vous mentionne qu'il va moins bien. Ses doses de médicaments antiparkinsoniens ne permettant plus de maîtriser ses symptômes moteurs, elles ont été augmentées par le neurologue. Cependant, il présente maintenant des étourdissements quand il se lève vite. Il a eu à quelques reprises des « accidents » avec ses urines, et son épouse le fait répéter sans arrêt.

Tableau III**Principaux problèmes de sommeil dans la maladie de Parkinson**

- Trouble du comportement en sommeil paradoxal
- Insomnie, sommeil fragmenté
- Syndrome des jambes sans repos
- Apnée du sommeil
- Somnolence diurne excessive, attaques de sommeil

Source : Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A et coll. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 (10) : 717-23. Adaptation autorisée.

L'hypotension orthostatique constitue une manifestation du dysfonctionnement du système nerveux autonome causé par la maladie ou un effet indésirable du traitement médicamenteux¹¹. Elle doit être recherchée systématiquement, car elle augmente le risque de chutes et même de syncopes. Il est aussi important d'obtenir des valeurs de base avant d'ajouter une nouvelle molécule qui pourrait amplifier ce phénomène.

L'hypotension orthostatique se traite par des approches non pharmacologiques et pharmacologiques (tableau IV)¹². L'examen de base est le monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Nous recommandons aux patients de s'acheter un tensiomètre

Les troubles de l'humeur sont extrêmement fréquents chez les patients parkinsoniens, la dépression constituant le facteur principal d'atteinte à la qualité de vie, que la maladie de Parkinson soit diagnostiquée depuis peu ou longtemps.

Repère

Tableau IV

Prise en charge de l'hypotension orthostatique¹²

- Diminuer ou cesser les médicaments hypotenseurs.
- Augmenter le NaCl dans l'alimentation.
- Augmenter l'hydratation.
- Effectuer lentement les transferts.
- Porter des bas compressifs.
- Élever la tête du lit à 30 degrés.
- Prescrire de la dompéridone à raison de 10 mg, 3 f.p.j.
- Prescrire de la midodrine jusqu'à 10 mg, 3 f.p.j.
- Prescrire de la fludrocortisone, de 0,05 mg à 2 mg ; surveiller l'hypokaliémie.

et de tenir un journal pour faciliter l'ajustement de leur traitement médicamenteux. Une hypotension orthostatique importante peut constituer le signal d'alarme d'un syndrome parkinsonien, comme l'atrophie multisystémique (syndrome de Shy-Drager). Cette maladie neurodégénérative possède certaines similarités avec la maladie de Parkinson, mais les atteintes du système nerveux autonome prédominent.

Les problèmes urinaires les plus fréquents sont la nycturie, l'impériosité et l'incontinence urinaire en lien avec l'instabilité vésicale. Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour les personnes parkinsonniennes. Pour l'heure, la prise en charge se fait selon les lignes directrices de la Fondation canadienne de continence avec cependant une particularité, soit l'injection de la toxine botulinique qui peut être proposée contre l'impériosité mictionnelle et l'incontinence urinaire¹³, bien qu'elle soit difficilement accessible.

Même si l'hypophonie est un symptôme moteur, nous l'abordons ici pour souligner sa prévalence. En effet, près de 75 % des patients atteints de la maladie de Parkinson en souffrent à des degrés divers. Une orientation en orthophonie est indiquée lorsque l'hypophonie est dérangement pour le patient, car il y a alors un risque d'isolement. Le Lee Silverman Voice Treatment (LSVT), du nom de la première patiente à l'avoir utilisé, est un traitement exigeant, mais parmi les plus efficaces, même à long terme¹⁴. Il est proposé au public et au privé par des orthophonistes qui ont suivi une formation.

Même si M. Tremblay n'a présentement pas de symp-

tômes de dysphagie, il faudra le questionner régulièrement sur ce point. La dysphagie peut être source d'anxiété en raison du risque d'étouffement, entraîner une perte de poids et favoriser les pneumonies d'aspiration. Elle nécessite une évaluation spécialisée et une prise en charge interdisciplinaire. Des conseils sur le positionnement au moment de l'alimentation et sur les textures à privilégier seront donnés selon les besoins.

Plusieurs patients parkinsoniens vont aussi se plaindre d'hypersalivation au point de mouiller leurs vêtements ou leur oreiller la nuit. Le traitement efficace est l'administration de la toxine botulinique¹⁵. Si ce traitement est refusé par le patient ou s'il n'est pas accessible, on peut essayer l'atropine à 1 % (une goutte, 2 f.p.j., sous la langue) ou l'ipratropium en inhalateur (pulvérisation du produit sous la langue).

Vous revoyez régulièrement M. Tremblay. Il est moins étourdi depuis qu'il prend une association de dompéridone et de midodrine. Par ailleurs, son incontinence urinaire est réduite grâce au traitement comportemental et son intelligibilité a été grandement améliorée par le LSVT.

Trois ans plus tard, son épouse vous appelle en catastrophe. Son mari, qui a maintenant 72 ans, présente depuis trois jours des hallucinations visuelles et l'accuse de le tromper avec un autre homme. De plus, il ne dort plus la nuit et lui pose constamment les mêmes questions.

Vous rencontrez monsieur et son épouse. Votre patient nie faire des accusations injustifiées, mais reconnaît avoir eu des hallucinations visuelles menaçantes. Vous apprenez qu'il est allé dernièrement au service de consultation sans rendez-vous pour une douleur im-

portante au dos à la suite d'une chute et a reçu une ordonnance d'oxycodone. Madame vous relate aussi que, depuis six mois, il oublie souvent de prendre ses médicaments et qu'il a eu deux accrochages avec sa voiture. Vous êtes frappé par son attitude. M. Tremblay, qui a toujours été un homme affable, est méfiant et facilement distrait. Même s'il collabore à l'examen, ses réponses sont évasives et il devient rapidement impatient quand sa femme répond à sa place.

L'examen physique est dans les limites de la normale, sauf pour les stigmates de la maladie de Parkinson et une nette détérioration cognitive : trouble de la mémoire, problème d'attention et de concentration, désinhibition.

Une proportion impressionnante (de 75 % à 90 %) des patients parkinsoniens vont souffrir d'atteintes cognitives de type sous-corticofrontal¹⁶, qui se caractérisent par une prédominance des troubles d'exécution, une réduction de la fluence verbale, des capacités visuospatiales et de la mémoire de récupération. Le meilleur test de dépistage à utiliser est le MoCa qui est plus sensible que le test de Folstein. On en trouve une version imprimable en trente et une langues au www.mocatest.org.

Des études cliniques ont montré l'efficacité de la rivastigmine contre les troubles cognitifs¹⁷. L'utilisation du timbre permet de diminuer les effets indésirables de nature digestive. Une intolérance à la colle du timbre peut se manifester par une rougeur et un prurit. L'alternance des points d'application est donc importante. La vaporisation de fluticasone en inhalateur sur la peau avant la pose du timbre peut aider.

Les hallucinations peuvent apparaître « progressivement » ou brusquement. Dans ce dernier cas, il faut soupçonner un delirium. L'évaluation doit comprendre un examen physique et une analyse de laboratoire de base pour éliminer une cause organique. L'approche consiste à traiter l'élément déclencheur (comme un processus infectieux), à cesser les médicaments potentiellement en cause et à mettre en place les mesures non pharmacologiques usuelles. Au besoin, il faudra revoir les médicaments antiparkinsoniens. Les anticholinergiques, les agonistes dopaminergiques et

Tableau V

Fluctuations non motrices⁴

- ☉ Sensorimotrices : douleurs aux membres inférieurs, paresthésies, acathisie
- ☉ Neurovégétatives : pâleur, transpiration excessive, pollakiurie
- ☉ Psychiques et cognitives : attaques de panique, confusion, dépression

l'amantadine sont susceptibles d'entraîner des symptômes neuropsychiatriques, mais leur sevrage risque d'accroître les symptômes moteurs. La collaboration avec le neurologue consultant permettra de réajuster, au besoin, la dose de lévodopa qui est la molécule la moins nuisible chez le patient parkinsonien avec atteintes cognitives.

Les antipsychotiques sont parfois nécessaires, mais le choix est restreint à la quétiapine et à la clozapine. Les autres peuvent provoquer non seulement une exacerbation des symptômes extrapyramidaux, mais aussi un syndrome neuroleptique malin.

La clozapine demeure le seul médicament dont l'efficacité contre les symptômes neuropsychiatriques associés à la maladie de Parkinson a véritablement été reconnue¹⁸. En pratique, toutefois, elle demeure un deuxième choix en raison des contraintes liées à sa prescription et à la surveillance de l'agranulocytose. Les systèmes de surveillance comme le RASC (Réseau d'assistance et de soutien Clozaril) permettent d'inscrire le patient pour qu'il ait accès à la clozapine, s'assurent du suivi de la formule sanguine, indiquent les mesures à prendre en cas de neutropénie et offrent un soutien téléphonique en tout temps.

Revenons à M. Tremblay. Sa « crise » a été réglée sans recours à l'urgence. Ses symptômes neuropsychiatriques se sont résorbés depuis la cessation de l'oxycodone et la mobilisation de la famille qui a pu assurer une présence constante à domicile. Vous avez commencé la rivastigmine, car ses atteintes cognitives persistent et ont des répercussions sur son autonomie fonctionnelle. À cette

Une proportion impressionnante (de 75 % à 90 %) des patients parkinsoniens vont souffrir d'atteintes cognitives de type sous-corticofrontal.

Repère

Tableau VI

Anamnèse sur les symptômes non moteurs^{1,4}

- Vision embrouillée, diplopie
- Hypophonie
- Dysphagie (toux lors de la déglutition)
- Hypersalivation
- Constipation
- Problèmes urinaires, troubles sexuels
- Symptômes d'hypotension orthostatique
- Douleur
- Problèmes de sommeil
- Asthénie
- Troubles de l'humeur
- Troubles cognitifs
- Hallucinations

étape, il faudra considérer, si ce n'est déjà fait, les aspects légaux (conduite automobile, mandat en cas d'incapacité et testament) et compenser les difficultés de monsieur : surveillance de l'administration des médicaments, augmentation de l'aide à domicile, groupe de soutien.

Y a-t-il aussi des fluctuations non motrices ?

Vous suivez maintenant M. Tremblay à domicile. Depuis que son traitement antiparkinsonien a été réduit, il se plaint de douleur dans les jambes trente minutes avant chaque dose de lévodopa.

La maladie de Parkinson avancée va se compliquer de fluctuations motrices (voir l'article du D^r Nicolas Jodoïn intitulé : « Le traitement de la maladie de Parkinson : pour ne pas rester figé ! dans le présent numéro) et parfois s'accompagner de fluctuations non motrices (tableau V)⁴. Les plus fréquentes sont l'anxiété, la transpiration excessive, une pensée ralentie, la fatigue, l'acathisie et la douleur. Elles sont en lien avec le caractère pulsatile de la molécule. L'utilisation d'une dose de lévodopa, au besoin, peut aider au diagnostic si elle permet de soulager le symptôme. À l'instar de celui des fluctuations motrices, le traitement des fluctuations non motrices s'appuie sur la réduction de l'intervalle entre les doses de lévodopa ou l'ajout d'entacapone qui prolonge la durée d'action de la lévodopa.

VOUS AVEZ SUIVI M. Tremblay en collaboration avec son neurologue. Les interventions proposées ont permis d'améliorer sa qualité de vie et de désamorcer des situations difficiles. Pour vous aider dans le dépistage des symptômes non moteurs, il existe des questionnaires validés (NMS-Quest, MDS-UPDRS) qui sont, dans les faits, surtout utilisés dans les cliniques spécialisées dans les troubles du mouvement. Dans la pratique, une anamnèse systématique (tableau VI)^{1,4} permet de les dépister facilement. Par la suite, il faut discuter avec le patient et sa famille pour choisir d'évaluer et de traiter le ou les symptômes les plus préjudiciables sur une base quotidienne. En raison du nombre important de symptômes non moteurs, une démarche « étagée », centrée sur les attentes des patients, permet d'améliorer la qualité de vie de ces derniers en répondant à leurs besoins et à ceux de leur entourage. 📞

Date de réception : le 30 janvier 2012

Date d'acceptation : le 13 mars 2012

La D^{re} Christiane Lepage n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Barone P, Antonini A, Colosimo C et coll. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 (11) : 1641-9.
2. Martinez-Martin P, Schapira A, Stocchi F et coll. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22 (11) : 1623-9.
3. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y et coll. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to healthcare professionals. An international survey using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord* 2010; 25 (6) : 704-9.
4. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A et coll. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (10) : 717-23.
5. Hely MA, Morris JG, Reid WG et coll. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20 (2) : 190-9.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U et coll. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24 (2) : 197-211.
7. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. Londres : Sherwood, Neely and Jones; 1817.
8. Medeiros CA, Carvalhedo de Bruin PF, Lopez LA et coll. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254 (4) : 459-64.
9. Knipe W, Wickremaratchi MM, Wyatt-Haines E et coll. Quality of

life in young-compared with late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26 (11) : 2011-8.

10. Seppi K, Weintraub D, Coeelho M et coll. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26 (suppl. 3) : S42-S80.
11. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W et coll. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 (10) : 224-9.
12. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 (S3) : S224-S232.
13. Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010 ; 16 (8) : 531-4.
14. Ramig LO, Sapir S, Countryman S et coll. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 71 (4) : 493-8.
15. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M et coll. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2006 ; 21 (5) : 704-7.
16. Hely MA, Reid WG, Adena MA et coll. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008 ; 23 (6) : 837-44.

Summary

Non-motor symptoms: the hidden face of Parkinson's disease. Almost all patients with Parkinson's disease will experience non-motor symptoms. This term includes numerous conditions such as psychoemotional and cognitive problems, asthenia, sleep disturbances, hallucinations, orthostatic hypotension, urinary emergencies and incontinence, constipation, ptyalism, dysphagia and hyposmia. Often underreported and underdiagnosed, these symptoms alter significantly Parkinsonians' quality of life, and are even a greater affliction than motor symptoms. Screening and managing are the competence of the family physician in collaboration with the consulting neurologist and the interdisciplinary team. A holistic step-by-step intervention, centered on the expectations of the patient and his family, contributes to a better quality of life.

17. Emre M, Aarsland D, Albanese A et coll. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 (24) : 2509-18.
18. Pollak P, Tison F, Rascol O et coll. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 (5) : 689-95.