

LA DÉMENCE CHEZ LE PATIENT PARKINSONNIEN : facteurs de risque, diagnostic et traitement

S. BAKAY (1), S. BECHET (2), A. BARJONA (2), V. DELVAUX (3), E. SALMON (4), G. GARRAUX (5)

RESUME : A côté du tremblement, de la bradykinésie, de la rigidité musculaire et des troubles de la marche, la maladie de Parkinson se présente également par des troubles non moteurs. Parmi ceux-ci, des difficultés cognitives peuvent apparaître précocement, voire précéder le diagnostic et ont un retentissement important sur la qualité de vie. La démence n'est pas inéluctable mais affecterait plus de 80% des patients après 20 ans d'évolution. Les facteurs de risque d'une évolution vers la démence et le diagnostic de celle-ci sont aisément déterminés lors d'une consultation ou au chevet du malade à l'aide d'outils cliniques simples disponibles depuis peu. Des progrès, en génétique et en imagerie, devraient nous permettre d'améliorer encore le diagnostic et les stratégies thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Parkinson - Démence - Diagnostic - Traitement*

DEMENTIA IN PARKINSON'S DISEASE :

RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

SUMMARY : Aside from limb tremor, bradykinesia, rigidity and gait disturbances, Parkinson's disease (PD) is also characterized by non-motor symptoms. A cognitive decline can occur early in the disease course and undoubtedly impact of the patient's quality of life. Dementia affects 80% of patients 20 years after disease onset but a small subgroup of patients remain free of dementia even after decades with PD. Risk factors and diagnosis of dementia can be easily assessed using bed-side clinical instruments. Advances in genetics and imagery will allow improving the diagnosis and therapeutic strategy of dementia in Parkinson's disease.

KEYWORDS : *Parkinson's disease - Dementia - Diagnosis - Treatment*

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est classiquement connue pour affecter la motricité : lenteur et pauvreté des gestes, tremblement, rigidité plastique et troubles du maintien postural. Cependant, les manifestations non motrices, autrefois négligées et méconnues, attirent un intérêt croissant de la communauté médicale en raison de leur apparition parfois très précoce dans l'évolution (même avant les premiers troubles détectables de la motricité), leur prévalence élevée et les répercussions fonctionnelles souvent redoutables de certaines d'entre elles.

Une atteinte des fonctions cognitives dans la MP est clairement établie depuis plus d'une vingtaine d'années (1). Une démence apparaît chez 80% des patients après 20 ans d'évolution (2). Jusqu'en 2007, il n'existait aucun critère diagnostique propre à la démence parkinsonienne. Aussi, le DSM-IV classait la démence parkinsonienne dans la catégorie des «Démences dues à une autre pathologie». En 2007, la «Movement Disorder Society» a défini des critères cliniques précis permettant à la fois de développer les études cliniques et thérapeutiques et également de mieux comprendre l'histoire naturelle de la démence parkinsonienne (3).

D'un point de vue neuropathologique, la MP est caractérisée par une dégénérescence des

neurones du locus niger et d'autres noyaux du tronc cérébral. Les études neuropathologiques de cohortes de patients parkinsoniens suivis longitudinalement indiquent que la démence peut être déterminée par trois grands substrats neuropathologiques qui ne sont pas nécessairement étanches (4) :

1) la progression des lésions neuropathologiques vers le cortex cérébral (corps de Lewy corticaux);

2) une atteinte pathologique sévère de noyaux profonds du cerveau (notamment cholinergiques) qui envoient des projections vers le cortex cérébral produisant ainsi une «démence sous-corticale»;

3) une maladie d'Alzheimer coexistant avec la MP.

Une démence qui survient précocement sera préférentiellement associée à un phénotype neuropathologique de type cortical tandis que la démence sous-corticale se rencontrera plus volontiers chez les patients dont la maladie a évolué longtemps avant le début de la démence.

Dans cet article, après une brève revue de l'aspect épidémiologique, nous détaillerons les facteurs de risque en cause dans le développement de la démence ainsi que ses caractéristiques cliniques et les différents outils à notre disposition pour établir son diagnostic et la traiter.

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Alors que la prévalence de la démence parkinsonienne est estimée de 0,3 à 0,5% dans la

(1) Etudiante de 4^{ème} master de Médecine, Université de Liège.

(2) Neuropsychologue, (3) Professeur de Clinique, (4) Chargé de cours, (5) Maître de Recherche FNRS, Groupe MOVERE, Service de Neurologie, CHU de Liège.

population générale de plus de 65 ans, elle est de 3 à 4% dans la population de patients déments et 22 à 48% parmi les patients parkinsoniens (5). Chez les patients parkinsoniens, on estime le risque de conversion vers une démence à 10% par an. Dans une étude longitudinale, 83% des patients parkinsoniens survivants après 20 ans d'évolution avaient développé une démence (2). L'intervalle moyen entre le début de la MP et le développement d'une démence est approximativement de 10 ans (6). La MP est donc associée à un risque accru de démence.

Bien qu'une évolution vers la démence soit inéluctable chez la majorité des patients parkinsoniens, les études longitudinales ont également identifié un sous-groupe de patients qui ne développent pas de démence malgré une évolution de plusieurs décennies. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés pour expliquer ces variations interindividuelles.

FACTEURS DE RISQUE D'UNE DÉMENCE CHEZ LE PATIENT ATTEINT PAR LA MALADIE DE PARKINSON

Nous en avons répertorié sept. La plupart peuvent être évalués en quelques minutes en consultation ou au chevet du malade.

AGE ET DURÉE D'ÉVOLUTION

L'âge (supérieur à 72 ans), l'âge du patient au moment du diagnostic de MP et la durée d'évolution de la maladie sont tous trois étroitement corrélés à un risque accru de démence (7). Bien que l'importance relative de chacun de ces facteurs soit difficilement appréciable, les résultats d'Aarsland et coll. (2007) montrent que l'âge du patient est celui qui prédit le mieux l'apparition d'une démence endéans les 5 ans (8).

PHÉNOTYPE MOTEUR

Plusieurs phénotypes «moteurs» ont été identifiés dans la MP. Alors que le risque de démence est considéré comme faible dans les formes trémulantes, il est nettement plus élevé chez les patients faiblement répondeurs à la L-dopa qui présentent des troubles axiaux prépondérants (instabilité posturale par exemple) et une démarche festinante (9, 10).

En corollaire, le développement de la démence est associé à un risque accru de chutes et un déclin plus rapide des fonctions motrices. Chez les patients parkinsoniens déments et non déments, on observe respectivement une majoration annuelle de 9,7 et 5,1 points à l'échelle l'UPDRS III (11), communément utilisée pour

quantifier la progression de l'atteinte des fonctions motrices.

PHÉNOTYPE COGNITIF GLOBAL

Williams-Gray et coll (2009) distinguent deux types d'atteinte cognitive dans la MP, - à polarité antérieure et postérieure - qui diffèrent par leur présentation clinique, leur physiopathologie et leur pronostic (7).

L'atteinte à polarité antérieure est typiquement de type dysexécutif. Elle est évaluée, par exemple, par le test de la tour de Londres (Tower of London) qui met en jeu la mémoire de travail et les capacités de planification. Cette atteinte apparaît tôt dans la maladie et est modulée par le traitement dopaminergique. Cependant, ce profil cognitif ne semble pas représenter un facteur de risque de démence parkinsonienne.

Par contre, il semblerait que l'atteinte cognitive à polarité postérieure annonce, quant à elle, le développement d'une démence. Ce profil cognitif peut être identifié par un bilan neuropsychologique approfondi utilisant notamment les tests de mémoire de reconnaissance visuelle et spatiale.

INCAPACITÉ À REPRODUIRE UNE FIGURE PENTAGONALE

Le dessin des deux pentagones entrecroisés, proposé dans le Mini-Mental State Exam (MMSE), doit être réalisé en respectant le nombre d'angles et le croisement des 2 figures. Une réalisation imparfaite de celui-ci est corrélée à un risque de démence multiplié par 5.

RALENTISSEMENT DES FLUENCES VERBALES SÉMANTIQUES

Des déficits en fluence verbale ont été décrits dans la MP en relation avec des troubles exécutifs et de récupération en mémoire sémantique. La diminution des performances dans les fluences verbales en induction sémantique (par exemple : moins de 20 noms d'animaux en 90 secondes) plutôt que phonémique est associée à un risque relatif de démence multiplié par 9 (10).

TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES - HALLUCINATIONS VISUELLES

Les hallucinations dans la démence parkinsonienne sont fréquentes mais non spécifiques. Elles peuvent être visuelles, auditives ou même olfactives. Cependant, tout comme pour la maladie à corps de Lewy, on associe les hallucinations visuelles à une augmentation du risque de démence (12).

GÉNOTYPE

Selon plusieurs études, l'haplotype H1 du gène codant pour la protéine Tau associée aux microtubules (MAPT) confère un risque accru de développer un déclin cognitif rapide dans la MP (13-15). Tau est une protéine qui est principalement exprimée dans les neurones où elle favorise l'assemblage et la stabilité des microtubules (des protéines du cytosquelette). Des variations alléliques au niveau de ce gène conduisent *in fine* à une perte de fonction dont une des conséquences est l'accumulation excessive de protéines intracellulaires et la mort neuronale.

Selon une étude récente, un génotype «H1/H1» chez un patient parkinsonien âgé de plus de 72 ans qui échoue à l'épreuve des pentagones et qui présente une altération des fluences verbales en induction phonémique (moins de 20 mots en 90 secondes) a une valeur prédictive positive de 75% et une valeur prédictive négative de 87,5% de conversion vers une démence endéans les 5 ans après le diagnostic de la MP (7).

IMAGERIE CÉRÉBRALE

En l'absence d'étude longitudinale, aucune technique de neuroimagerie n'a permis jusqu'à présent d'identifier une anomalie cérébrale fonctionnelle ou anatomique prédictive de manière précoce de l'évolution vers une démence chez le patient parkinsonien.

Nous retiendrons qu'une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation de glucose semble plus prononcée au niveau du cortex pariétal médial, des régions temporo-pariéto-occipitales latérales et temporales inférieures chez les patients parkinsoniens à risque de développer une démence (16) (Fig. 1). Ce pattern métabolique s'apparente à celui habituellement observé dans la démence de type Alzheimer. Cependant, ces anomalies seraient présentes chez 30% des patients parkinsoniens non déments (17, 18).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

DIAGNOSTIC POSITIF

Dubois et coll. (2007) (11) ont proposé un outil clinique simple qui peut être utilisé en consultation ou au chevet du patient (Tableau I).

1. Diagnostic de maladie Parkinson selon les critères de «Queen Square Brain Bank Criteria» (20).

2. Le diagnostic de maladie de Parkinson précède celui de la démence.

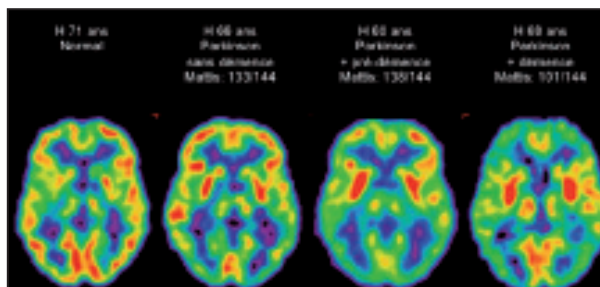


Figure 1. Images du métabolisme glucidique cérébral au repos par tomographie à émission de positons (PET scan) au 18FDG dans 4 situations cliniques.

- Coupes axiales transverses à hauteur des noyaux gris centraux; de gauche à droite :
- Métabolisme glucidique cérébral chez un individu âgé normal.
 - Diminution modérée de la captation du traceur au niveau des aires corticales associatives postérieures chez un patient parkinsonien. Ce patient ne présentait pas de signes cliniques de démence ni au moment du PET scan, ni 10 ans plus tard (score normal à l'échelle de Mattis) (19).
 - Diminution légèrement plus marquée de la captation du traceur au niveau des aires corticales associatives postérieures chez un patient parkinsonien à un stade pré-démence au moment de l'examen (score normal à l'échelle de Mattis). Ce patient a développé ultérieurement une démence confirmée notamment par une détérioration significative du score à l'échelle de Mattis à 116/144 lors du bilan neuropsychologique approfondi réalisé 10 ans après le PET scan.
 - Altération marquée de la captation du 18FDG au niveau des aires associatives postérieures et frontales chez un patient parkinsonien dément au moment de l'examen.

TABLEAU I. FEUILLE DE COTATION POUR ÉTABLIR UN DIAGNOSTIC DE DÉMENCE PARKINSONNIENNE PROBABLE (11).

	oui	non
1. Maladie de Parkinson		
2. La maladie de Parkinson débute avant la démence		
3. Score au MMSE < 26		
4. La démence a un impact sur la qualité de vie (ex : anamnèse médicamenteuse)		
5. Atteinte cognitive; les performances du patient sont déficitaires dans minimum 2 des 4 domaines cognitifs :		
- attention : épreuve de soustraction de «7» au MMSE ou énumération des mois de l'année à l'envers		
- fonctions exécutives : fluences verbales phonémiques ou test de l'horloge		
- capacités visuo-spatiales : épreuve des pentagones du MMSE		
- mémorisation : rappel libre différé à l'épreuve de mémorisation des 3 mots du MMSE.		
6. Pas de dépression majeure		
7. Pas de troubles délirants		
8. Pas d'autres anomalies obscurcissant le diagnostic (infection, ...)		
Diagnostic de démence parkinsonienne si une réponse «oui» est apportée à chacun des 8 items		

3. La maladie de parkinson est associée à un déficit global des capacités cognitives.

L'échelle de Mattis (19) est un instrument pertinent pour évaluer les capacités cognitives globales dans la MP (21) mais le MMSE (22) est proposé ici pour sa rapidité et sa simplicité d'utilisation. Le MMSE sous-estime l'atteinte cognitive dans la MP et souffre d'un manque de spécificité (50%). Une des explications possibles est que seul un item (la copie de deux pentagones entrecroisés) reflète une éventuelle atteinte des fonctions visuo-spatiales (prévalentes chez les sujets parkinsoniens). Le cut-off est placé à 26/30 et, compte tenu des variations dues à l'âge et au niveau d'études, la validité de ce test se limite à des sujets de moins de 80 ans et dont le nombre d'années d'études est supérieur à 10.

4. Le déficit cognitif altère la qualité de vie

La difficulté ici réside à déterminer l'impact des troubles cognitifs sur la qualité de vie par rapport aux effets d'autres manifestations cliniques tels les troubles moteurs, la dépression ou une dysautonomie. L'examinateur doit donc évaluer la capacité du sujet parkinsonien à gérer ses finances, utiliser le matériel à sa disposition, gérer ses médicaments et conserver des relations sociales stables. L'anamnèse médicamenteuse du traitement antiparkinsonien (Tableau II) a été proposée comme un instrument pertinent mais doit encore être validé.

5. Déficiences cognitives dans plus d'un domaine

a. Attention

Deux tests sont proposés :

- la série de soustraction par 7 à partir de 100 présente dans le MMSE (échec si le nombre de mauvaises réponses > 2);
- citer les mois à l'envers depuis «décembre» (échec si nombre d'erreurs > 2 ou temps d'exécution > à 90 sec).

b. Fonctions exécutives

Deux tests sont proposés :

- Fluences verbales : il s'agit d'un test qui évalue la capacité du sujet à mettre en place une stratégie afin de retrouver une information. Ici, on demande au sujet de citer un maximum de mots appartenant à une catégorie phonologique (commençant par une même lettre) en un minimum de temps (1 min). Echec si le nombre de mots < 9.
- Test de l'horloge : il est demandé de dessiner une horloge indiquant 2h10. On évalue la capacité du patient à inscrire les bons chiffres au bon endroit ainsi que d'orienter les aiguilles

TABLEAU II. «PILL QUESTIONNAIRE» OU ANAMNÈSE MÉDICAMENTEUSE DU TRAITEMENT ANTI-PARKINSONNIEN SERVANT À ÉVALUER L'IMPACT DES TROUBLES COGNITIFS SUR LA QUALITÉ DE VIE

Pas d'impact	Le patient est capable de décrire clairement et spontanément le traitement médicamenteux anti-parkinsonien en précisant le nom, les doses (ou la couleur des pilules) et l'horaire des prises des médicaments
Impact possible	L'anamnèse médicamenteuse est orientée par l'examinateur (quand ? à quelle dose ?...) mais le patient ne commet pas d'erreur; si l'aidant ou le conjoint certifie que le patient est habituellement capable de gérer son traitement médicamenteux sans supervision, il faut considérer qu'il n'y a pas d'impact. Dans le cas contraire, il faut considérer que les troubles cognitifs ont un impact sur la qualité de vie.
Impact certain	Le patient est incapable de décrire la composition, les doses et l'horaire de son traitement médicamenteux même avec l'aide de l'examinateur.

convenablement. Il s'agit également d'un test de planification.

c. Les capacités visuo-constructives

- Le double pentagone du MMSE. Le nombre d'angles doit être respecté et les 2 pentagones doivent s'entrecroiser.

d. Troubles mnésiques

- Rappel différé du MMSE. On utilise les 3 mots du MMSE (Citron-Clé-Ballon) en rappel libre. Un seul mot erroné ou manquant suffit à suggérer un trouble de la mémoire.

D'autres critères sont souvent associés mais non spécifiques du diagnostic de démence associée à la MP : apathie, dépression, anxiété, hallucinations, délire,...

EXCLUSION D'AUTRES CAUSES

- Examens complémentaires à programmer éventuellement en fonction de l'examen clinique et de l'hétéroanamnèse : biologie (vitamine B12, TSH, ...), scanner cérébral ou IRM cérébrale (lésions vasculaires, hydrocéphalie normotensive de l'adulte, atrophie cérébrale,...)

- Diagnostic différentiel entre la démence associée à la MP et la démence à corps de Léwy en se référant à la chronologie de l'apparition des troubles cognitifs par rapport aux symptômes moteurs. Par définition, ceux-ci précèdent les troubles cognitifs de plus d'un an dans la démence parkinsonienne au contraire de la démence à corps de Léwy. De plus, la démence à corps de Léwy se caractérise par la présence de fluctuations cognitives avec des variations de la vigilance et de l'attention, des hallucinations visuelles récurrentes typiquement élaborées et

détaillées, des chutes fréquentes et des syncopes, une perte de conscience transitoire inexplicée, des signes extra-pyramidaux et une hypersensibilité aux neuroleptiques (dans 50% des cas). D'autres symptômes peuvent être rencontrés, de type dysautonomique, comme une hypotension orthostatique ou une incontinence urinaire.

- Exclure les troubles psychotiques iatrogènes : delirium et effets iatrogènes des médicaments aux propriétés anti-cholinergiques (ex : Anafranil® et autres tricycliques, Oxybutinine® et autres anti-spastiques vésicaux,...) du traitement par agonistes dopaminergiques (Réquip®, Mirapexin®, Permax®, Parldodel®), des benzodiazépines et autres psychotropes.

- Exclure toute autre cause de confusion du sujet âgé : infection, déshydratation, fécalome, globe vésical, désordre endocrinien, ... En général, le diagnostic de démence n'est pas posé en cas de dépression. Cependant, ce symptôme est inhérent à la démence parkinsonienne. Il est donc recommandé de tenir compte d'une éventuelle altération des tests neuropsychologiques et, au besoin, débiter une thérapie antidépressive avant de diagnostiquer la démence.

TRAITEMENTS

Le traitement de la démence parkinsonienne se décline en 3 axes principaux :

- 1) Minimiser voire supprimer les causes iatrogènes et les facteurs intercurrents (*vide supra*);
- 2) Traitement pharmacologique;
- 3) Traitement non pharmacologique.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Deux classes médicamenteuses sont souvent utilisées soit isolément ou en association : les anticholinestérasiques (comme ceux utilisés dans la maladie de type Alzheimer) et les neuroleptiques atypiques.

Anticholinestérasiques : la rivastigmine (Exelon®)

Une large étude randomisée en double aveugle contre placebo a démontré l'efficacité de cette substance dans la démence associée à la MP (23). Cependant, on doit tenir compte des effets indésirables, principalement digestifs (nausées, vomissements), cardiologiques (risque de syncope par bradyarythmie favorisée par l'effet vagotonique), et neurologiques (accentuation des tremblements).

Neuroleptiques atypiques : clozapine (Léponex®) ou quétiapine (Séroquel®)

La psychose due ou non au traitement dopaminergique est l'un des problèmes soulevés chez les patients Parkinsoniens traités. La clozapine a montré un effet favorable dans l'évolution de ces symptômes (24). La quétiapine, quant à elle, est un nouveau traitement antipsychotique atypique dont les effets indésirables extrapyramidaux sont minimes, mais, dont les bénéfices demeurent incertains chez les patients parkinsoniens déments (25).

TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE

Les options non médicamenteuses apparaissent primordiales. Elles comportent des explications (au patient et à ses proches) concernant les différentes facettes du syndrome démentiel, une bonne compréhension de la personnalité et des modes de fonctionnement du patient, des adaptations de l'environnement, et des adaptations des activités quotidiennes (26). Lorsque le patient est institutionnalisé, ces explications doivent être transmises au personnel soignant afin d'améliorer la qualité des soins, par exemple en réduisant la sévérité des épisodes d'agitation (27).

Les patients parkinsoniens déments présentent un risque accru de chutes par rapport aux patients non déments et les troubles attentionnels sont un facteur prédictif des chutes. On conseillera dès lors d'éviter toutes les situations divisant l'attention durant la marche (ex : double tâche). Dans certains cas on peut proposer des exercices de correction de troubles de la marche et de la posture sous la supervision directe d'un kinésithérapeute familier de ce type de pathologie. Au-delà de cette indication, des études non randomisées conduites chez un petit nombre de patients suggèrent que la pratique régulière d'exercices physiques pourrait diminuer le risque d'aggravation des troubles cognitifs (principalement les fonctions exécutives) des patients parkinsoniens (28).

La constatation qu'un patient parkinsonien dément éprouve des difficultés à retrouver spontanément une information doit amener les proches à suggérer des indices de récupération en mémoire ou à proposer des choix multiples (pour utiliser un mode de reconnaissance en mémoire plutôt qu'un rappel stratégique coûteux en ressources attentionnelles). Il est important d'adapter le débit (verbal) des informations en fonction du degré de ralentissement du patient.

Une horloge digitale est parfois plus facile à lire pour rythmer par exemple la prise des

médicaments, mais souvent les accompagnants devront intervenir pour pallier d'éventuels troubles d'orientation dans le temps.

Des indices visuels (comme des couleurs qui permettent d'attirer l'attention sur un objet parmi d'autres) sont intéressants pour pallier les déficits de perception et d'attention des patients.

L'utilisation d'un support écrit comme aide-mémoire est rassurant, et permet de pallier les difficultés d'organisation du discours, de la pensée et de l'action. Par exemple, la mise par écrit des différentes étapes d'une tâche (comme la vérification du courrier électronique) permet de diminuer le risque d'erreurs liées au ralentissement et aux difficultés exécutives. Si l'écriture manuelle est difficile, on peut essayer de recourir à un programme de traitement de texte.

Les principes de réhabilitation cognitive consistent à observer une activité quotidienne pour en reconnaître les étapes difficiles, puis à essayer de pallier les difficultés en adaptant la tâche, recourant pour ce faire à un apprentissage automatisé, adapté aux capacités du patient (26). Il faut parfois que le thérapeute dicte des limites dans les activités potentiellement dangereuses, essentiellement pour les patients qui présentent une certaine anosognosie, un trouble attentionnel important ou une désinhibition comportementale.

Les fluctuations de vigilance sont très difficiles à éviter, mais une hygiène du rythme veille (luminosité)/sommeil est importante.

Les hallucinations visuelles sont assez fréquemment critiquées par les patients. On peut en diminuer le caractère perturbant en expliquant qu'il s'agit d'une «production de l'esprit», en suscitant une approche raisonnée des hallucinations et en encourageant le patient, lorsque c'est possible, à vérifier par le geste l'absence de l'hallucination visuelle.

Enfin, comme dans tout syndrome démentiel, il est essentiel de s'inquiéter de l'état de santé de l'accompagnant proche, qui conditionne souvent la bonne évolution du patient (29). Ces accompagnants sont demandeurs d'explications et de conseils pour mieux réagir face à la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- Cummings JL.— Intellectual impairment in Parkinson's disease : clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1988, **1**, 24-36.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al.— The Sydney multicenter study of Parkinson's disease : the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 2008, **23**, 837-844.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, et al.— Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, **22**, 1689-1707.
- Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J.— The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2008, **115**, 409-415.
- Aarsland D, Zaccari J, Brayne C.— A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005, **20**, 1255-1263.
- Aarsland D, Kurz MW.— The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 2010, **289**, 18-22.
- Williams-Gray C H, Evans JR, Goris A, et al.— The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease : 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 2009, **132**, 2958- 2969.
- Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, et al.— The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*, 2007, **254**, 38-45.
- Alves G, Larsen JP, Emre M, et al.— Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, **21**, 1123-1130.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al.— Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 2007, **130**, 1787-1798.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, et al.— Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia : recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 2007, **22**, 2314-2324.
- Santangelo G, Trojano L, Vitale C, et al.— A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Mov Disord*, 2007, **22**, 2418-2425.
- Scott WK, Nance MA, Watts RL, et al.— Complete genomic screen in Parkinson disease : evidence for multiple genes. *JAMA*, 2001, **286**, 2239-2244.
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Lees AJ, et al.— Tau gene and Parkinson's disease : a case-control study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, **75**, 962-965.
- Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, et al.— Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2007, **62**, 145-153.
- Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, et al.— Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 2009, **24**, 854-862.
- Garraux G, Salmon E, Franck G.— Parietal hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Abstract. Park Dis Rel Dis*, 1999, **5** (suppl 2), 38.
- Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al.— Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients : a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain*, 2000, **123**, 340-352.
- Jurica PJ, Leitten CL, Mattis S.— Dementia Ratings Scale-2. *Lutz. Psychol Assess Res*, 2001.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.— Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, **55**, 181-184.

21. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, et al.— Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, **23**, 1546-1550.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.— «Mini-Mental State» : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, **12**, 189-198.
23. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al.— Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2509-2518.
24. Frieeling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, et al.— Treating dopamimetic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, **17**, 165-171.
25. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, et al.— Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients : a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*, 2007, **22**, 313-318.
26. Salmon E.— Les Cahiers du troisième âge. Principes d'adaptation cognitive dans les démences. 2006, Wolters Kluwer Belgium SA, Waterloo.
27. Testad I, Ballard C, Bronnick K, Aarsland D.— The effect of staff training on agitation and use of restraint in nursing home residents with dementia : a single-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2010, **71**, 80-86.
28. Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, et al.— Exercise and Parkinson's : benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 2010, Epub ahead of print.
29. Cifu DX, Carne W, Brown R, et al.— Caregiver distress in parkinsonism. *J Rehabil Res Dev*, 2006, **43**, 499-508.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr G. Garraux, Service de Neurologie, CHU de Liège et Centre de Recherche du Cyclotron, Sart Tilman B35, 4000, Liège, Belgique.
Email : ggarraux@ulg.ac.be