

# Définition, diagnostic et prise en charge de la démence de la maladie de Parkinson: recommandations du Groupe Suisse d'Etude de la Démence de la Maladie de Parkinson

■ C. L. Bassetti<sup>a</sup>, P. Fuhr<sup>b</sup>, A. Monsch<sup>c</sup>, F. Baronti<sup>d</sup>, P. Burkhard<sup>e</sup>, F. Contif<sup>f</sup>, A. Kaelin-Lang<sup>g</sup>, A. Schnider<sup>h</sup>, B. Tettenborn<sup>i</sup>, F. Vingerhoets<sup>j</sup>, D. Waldvogel<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Services de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Zurich

<sup>b</sup> Services de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Bâle

<sup>c</sup> Memory Clinic, Hôpital universitaire de Bâle

<sup>d</sup> Clinique Bethesda, Tschugg

<sup>e</sup> Services de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

<sup>f</sup> Clinica Hildebrand, Brissago

<sup>g</sup> Services de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Berne

<sup>h</sup> Réhabilitation, Hôpital universitaire de Genève

<sup>i</sup> Clinique neurologique, St Gall

<sup>j</sup> Services de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Lausanne

<sup>k</sup> Clinique St Anna, Lucerne

## Summary

*Bassetti CL, Fuhr P, Monsch A, Baronti F, Burkhard P, Conti F, Kaelin-Lang A, Schnider A, Tettenborn B, Vingerhoets F, Waldvogel D. [Definition, diagnosis and management of dementia in Parkinson's disease: recommendations of the Swiss Parkinson's Disease Dementia Study Group.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2007;158:166-77.*

Dementia occurs in about 40% of patients with Parkinson's disease (PD). Dementia has a significant impact on the course of Parkinson's disease and the quality of life and overall outcome of patients with Parkinson's disease and their relatives. Characteristics of Parkinson's disease dementia (PDD) are fluctuating disturbances of attention, executive, visuospatial and -constructive functions which are typically noticed years after the onset of parkinsonism. Psychiatric disturbances and sleep disorders are frequently associated with PDD. There are no validated diagnostic criteria for PDD. Treatment of PDD includes pharmacological and nonpharmacological strategies. Studies have proven that cholinesterase inhibitors can improve PDD.

*Keywords: Parkinson's disease; dementia; dementia with diffuse Lewy bodies; cognitive disorders; hallucinations; cholinesterase inhibitors*

Correspondance:

Pr Dr méd. Claudio L. Bassetti

Services de Neurologie

Hôpitaux universitaires

Frauenklinikstrasse 26

CH-8091 Zurich

e-mail: Claudio.Bassetti@usz.ch

## Résumé

La maladie de Parkinson peut s'accompagner d'une démence dans une proportion pouvant atteindre 40% des cas. La démence exerce une influence déterminante sur l'évolution de la maladie de Parkinson et sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. Les principaux symptômes de la démence de la maladie de Parkinson (DMP) sont des troubles fluctuant de l'attention, des fonctions exécutives, visuo-spatiales et visuo-constructives, qui surviennent généralement quelques années après l'apparition du parkinsonisme. On ne dispose pas à ce jour de critères diagnostiques validés pour la démence de la maladie de Parkinson. Troubles psychiatriques et du sommeil sont souvent associés à la DMP. Le traitement de la DMP inclut des stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques. Des études ont montré que la DMP peut être améliorée par les inhibiteurs de la cholinestérase.

*Mots clés: démence; maladie de Parkinson; corps de Lewy; attention; troubles des fonctions exécutives; hallucinations; inhibiteurs de la cholinestérase*

## 1 Introduction

La maladie de Parkinson (MP) (en anglais, Parkinson's disease, PD) peut s'accompagner d'une démence [1-3] dans une proportion pouvant atteindre 40% des cas. Lors d'une maladie de Parkinson, la probabilité d'être atteint de démence est six fois plus élevée que dans la population normale [4]. Dans le cas de la démence de la maladie de Parkin-

son (DMP), en plus des symptômes de démence, les symptômes suivants sont fréquents: hallucinations, dépression, apathie et troubles du rythme veille-sommeil. La démence est une des complications les plus redoutées de la maladie de Parkinson [5] et elle exerce une influence déterminante sur la durée de survie [6], sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. Elle exerce de plus un stress considérable sur les soignants [7]. Le diagnostic de la démence de la maladie de Parkinson place les spécialistes en face d'un grand défi. On ne dispose pas à ce jour de critères diagnostiques validés et acceptés. Le diagnostic différentiel entre la démence de la maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy diffus est compliqué du fait que le spectre clinique de ces deux affections et leurs aspects neuropathologiques se recouvrent en grande partie. Le critère différentiel utilisé actuellement, celui du moment de l'apparition de symptômes moteurs et démentiels, est arbitraire et il n'a probablement aucune utilité dans la pratique clinique. Une étude récemment publiée a effectivement confirmé, que la manifestation clinique de ces deux affections n'est pas distinguable [8]. Quelques études ont montré que la démence de la maladie de Parkinson pouvait être améliorée par un traitement médicamenteux. C'est dans ce contexte que le Groupe Suisse d'Etude de la Démence de la maladie de Parkinson (Swiss Parkinson's Disease Dementia Study Group) s'est fixé pour objectif d'élaborer des recommandations relatives au diagnostic et au traitement de la démence de la maladie de Parkinson.

### 1.1 Maladie de Parkinson et autres syndromes parkinsoniens

La maladie de Parkinson est la forme la plus fréquente des affections extrapyramidales survenant à un âge avancé. Le diagnostic de la maladie de Parkinson s'appuie sur la présence et la progression de symptômes cliniques. L'utilisation de critères diagnostiques standardisés, tels que ceux proposés par la «UK PDS Brain Bank» [9], s'est révélée judicieuse et améliore la précision du diagnostic [10]. Le diagnostic de la maladie de Parkinson s'appuie presque exclusivement sur des signes moteurs. En plus de la bradykinésie (obligatoire), la survenue d'au moins un autre symptôme moteur cardinal (rigidité musculaire ou tremblements de repos) est nécessaire à l'établissement du diagnostic. Les symptômes moteurs sont asymétriques au début de la maladie et le restent tout au long de son évolution. Des troubles de l'odorat, une humeur dépressive, des douleurs («rhumatisme») et des

troubles comportementaux pendant le sommeil REM peuvent être des symptômes inauguraux de la maladie de Parkinson. Par la suite, on enregistre souvent des signes et des symptômes autres que moteurs. Avec une prévalence d'environ 80%, la maladie de Parkinson (syn. syndrome parkinsonien idiopathique) est la forme la plus fréquente de syndromes parkinsoniens [9]. Dans 20% des syndromes parkinsoniens, on retrouve des formes atypiques ou secondaires.

### 1.2 Syndromes démentiels

La démence désigne une altération acquise, de longue durée, de plusieurs fonctions cérébrales supérieures. A des degrés divers, elle concerne la mémoire, le langage, le comportement, les capacités visuo-spatiales, ainsi que les fonctions dites exécutives (cf. ci-dessous) avec maintien de la vigilance. Elle se distingue ainsi de troubles cérébraux circonscrits de différents domaines et d'un état confusionnel (angl. delirium) [11].

Selon le DSM IV [12] (cf. tab. 1 pour les abréviations), des troubles de la mémoire et au moins un autre trouble cognitif (aphasie, apraxie, agnosie, troubles des fonctions exécutives) sont nécessaires à l'établissement d'un diagnostic de démence, alors que selon l'ICD-10 [13] une diminution de la mémoire et de la capacité de réflexion est un élément indispensable au diagnostic. D'autres définitions de la démence (p. ex. celles de Cummings et Benson [14]) ne considèrent pas les troubles de la mémoire comme une condition indispensable à l'établissement du diagnostic de démence. Ces définitions permettent ainsi de diagnostiquer une démence aussi dans le cas de maladies (telles que la démence de la maladie de Parkinson) au cours desquelles les troubles des fonctions exécutives, par exemple, peuvent survenir avant les troubles mnésiques.

Les répercussions fonctionnelles des troubles cognitifs sur le quotidien (influence négative sur les activités sociales et/ou professionnelles) constituent un critère diagnostique supplémentaire important tant pour le DSM IV que pour l'ICD-10.

La démence est classée en degré de sévérité (légère, modérée et sévère) judicieusement déterminée en fonction du niveau de soins requis par le patient [15].

**Tableau 1** Abréviations utilisées.

ADAS-cog	Alzheimer's disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale
ADCS-CGIC	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change
BEHAVE-AD	Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BTA	Brief Test of Attention
CDR	Cognitive Drug Research Power of Attention Test
CGC-plus	clinical global change-plus
CGI	clinical global impression
CIBIC+	clinician's interview-based impression of change + caregiver input
CIC	clinical impression of change
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function System Verbal Fluency Test
DRS	Dementia Rating Scale
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
ICD-10	International Classification of Diseases
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MMSE	mini mental status evaluation
NART	National Adult Reading Test
NPI	neuropsychiatric inventory
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SAS	Simpson Angus Scala
TMT-A/B	Trail Making Test – Part A/Part B
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## 2 Démence de la maladie de Parkinson

### 2.1 Epidémiologie

Chez les patients parkinsoniens, les évolutions démentielles sont relativement fréquentes avec une prévalence d'environ 40% (28 à 78% dans la littérature [1–3]). Ces grandes différences relatives à la prévalence de la démence de la maladie de Parkinson sont probablement dues à des critères diagnostiques définis différemment, ainsi qu'à des écarts concernant les populations étudiées. Dans le cadre de l'étude longitudinale de Aarsland et al. [3] conduite sur 8 ans auprès de patients souffrant déjà de la maladie de Parkinson depuis en moyenne 9 ans, jusqu'à 78% des patients ont souffert de démence. Dans le groupe avec la maladie de Parkinson, la prévalence sur 4 ans était trois fois plus élevée que dans le groupe de sujets sains.

### 2.2 Pathologie

La maladie de Parkinson, avec ou sans démence, ainsi que la démence à corps de Lewy (DCL), font partie des synucléinopathies. Il s'agit d'un ensemble de maladies partageant la même pathologie fondamentale avec un mécanisme de base moléculaire reposant sur une protéine présynaptique anormalement configurée, l' $\alpha$ -synucléine. Les corps de Lewy (CL) qui en résultent sont la conséquence de l'accumulation intracellulaire filamentaire de l' $\alpha$ -synucléine. Dans la maladie de Parkinson sans démence, on retrouve les corps de Lewy essentiellement dans la substance noire et dans de nombreuses autres régions stratégiques du tronc cérébral. A l'aide de la morphométrie voxel-par-voxel (VBM), on a de plus pu montrer que, par rapport aux sujets sains, les patients atteints de la maladie de Parkinson présentaient une réduction importante du volume cérébral de la substance grise dans le lobe occipital [16].

En cas de la démence de la maladie de Parkinson, des corps de Lewy apparaissent surtout dans le système limbique et dans le cortex cérébral, les troubles cognitifs étant alors corrélés avec la distribution du changement pathologique (entre outre avec le nombre de corps de Lewy corticaux) seulement dans quelques études [17]. Cette distribution est en effet variable, et dans une étude récemment publiée pas distinguable chez tous les patients de celle chez les patients avec démence à corps de Lewy [8].

Les patients parkinsoniens présentent de plus une importante perte neuronale dans le noyau basal cholinergique de Meynert [18]. La sévérité de cette perte cellulaire et la dénervation cholinergique du cortex qui en résulte est aussi corrélée avec le degré de gravité des troubles cognitifs [19, 20]. On observe également une perte cellulaire comparable et une réduction de l'acétylcholine-transférase lors de démence à corps de Lewy [21]. Dans la démence de la maladie de Parkinson, on observe une réduction de 30 à 40% des terminaisons nerveuses cholinergiques sur la totalité du cortex et dans l'hippocampe, alors que lors d'une maladie d'Alzheimer (MA) sévère, celle-ci se limite au cortex temporal et à l'hippocampe [22].

### 2.3 Symptomatologie (tab. 2)

Les *troubles des fonctions dites exécutives* sont essentiels dans la démence de la maladie de Parkinson. Les patients présentent une diminution de l'élan vital et de l'attention, ainsi que des troubles organisationnels (p. ex. lors de décisions

**Tableau 2** La démence de la maladie de Parkinson: manifestations cliniques (modifié d'après [17]).

<i>symptômes centraux</i>
trouble fluctuant des fonctions exécutives (élan vital, attention, rythme de travail, organisation, flexibilité, etc.)
troubles visuo-spatiaux et visuo-constructifs
symptômes parkinsoniens moteurs
<i>symptômes associés fréquents</i>
hallucinations, surtout visuelles
troubles comportementaux pendant le sommeil REM
troubles mnésiques (surtout du rappel)
dépression
<i>autres symptômes relativement typiques</i>
sensibilité aux neuroleptiques
chutes et syncopes
somnolence diurne/pertes de conscience transitoires et inexplicables
dysfonctionnements neurovégétatifs (hypotension orthostatique, incontinence urinaire)

**Tableau 3** Médicaments occasionnant ou potentialisant le plus fréquemment un état confusionnel/démence ou des symptômes neuropsychiatriques chez les patients parkinsoniens (liste non exhaustive).

anticholinergiques «classiques»: biperiden, atropine, anti-dépresseurs tri- et tétracycliques, inhibiteurs du détroiteur, etc.
sélégiline, amantadine
agonistes dopaminergiques, lévodopa, inhibiteurs de la COMT
neuroleptiques
benzodiazépines
opiacés, ISRS, antiépileptiques
prednisone, théophylline, digoxine et autres médicaments cardiovasculaires (entre autres, bêtabloquants)

stratégiques), une diminution de la flexibilité avec tendance à la persévération et une diminution du rythme de travail.

Les fluctuations sont caractéristiques de la démence de la maladie de Parkinson [23], mais sont difficiles à cerner sur le plan clinique. Il s'agit d'un ensemble de troubles de la vigilance, fluctuant entre des difficultés légères et un trouble grave de la vigilance ou un état proche du sommeil. Ces différents états peuvent durer de quelques minutes à plusieurs heures. Les proches rapportent souvent que les patients sont brusquement «confus» et «absents», regardent dans le vide, ne sont plus capables de suivre une conversation ou que leurs pensées deviennent incohérentes. C'est précisément en phase précoce d'une démence de la maladie de Parkinson que les fonctions co-

gnitives peuvent osciller entre maintien et altération, ce qui en complique considérablement le diagnostic.

C'est ainsi que des *troubles neuropsychiatriques* sont fréquents, les hallucinations visuelles complexes (p. ex. de personnes connues et d'animaux), ainsi que la dépression étant au premier plan. Les hallucinations auditives sont aussi possible [8]: en revanche, les troubles du comportement comme l'agitation et la désinhibition qui sont fréquents lors d'une maladie d'Alzheimer, sont moins fréquents dans la démence de la maladie de Parkinson [24, 25].

*Les troubles comportementaux pendant le sommeil REM (parasomnies associées au sommeil REM, en angl. REM sleep behaviour disorder) avec des rêves «extériorisés»* (mouvements violents et des cris associés au contenu effrayant du rêve, survenant généralement au cours de la 2<sup>e</sup> moitié de la nuit), susceptibles d'être dangereux pour la personne ou pour son entourage, sont caractéristiques, mais pas spécifiques d'une démence de la maladie de Parkinson. Il est intéressant de noter que cette parasomnie associée au REM, au cours de laquelle l'atonie physiologique du sommeil REM disparaît, peut également représenter un symptôme inaugural ou précoce de la maladie de Parkinson et d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs.

## 2.4 Diagnostic

Il convient de surveiller régulièrement la survenue des premiers signes de la démence de la maladie de Parkinson chez les patients parkinsoniens, ce qui est en premier lieu du ressort du médecin traitant. En cas de doute, il convient de consulter un neurologue.

### *Examens réalisés par le médecin-généraliste:*

- Anamnèse (l'anamnèse familiale est très importante dans ce contexte);
- contrôle de la médication avec une attention toute particulière pour les médicaments susceptibles d'entraîner des troubles cognitifs/neuropsychiatriques (cf. tab. 3);
- examen neurologique (les résultats sont-ils typiques ou atypiques d'une maladie de Parkinson?);
- analyses biologiques: signes d'inflammation dans le sang, formule sanguine complète, ionogramme, fonction hépatique, rénale et thyroïdienne (hyperthyroïdie), vitamine B<sub>12</sub>, acide folique, analyse d'urines (infection des voies urinaires).

### *Examens réalisés par le neurologue*

**Troubles cognitifs:** Ce sont généralement les proches qui fournissent au médecin les meilleures informations concernant la présence éventuelle de troubles cognitifs. De plus, il convient d'évaluer les répercussions des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne (répercussions sur les activités sociales et/ou professionnelles).

Les troubles cognitifs de la démence de la maladie de Parkinson se distinguent de ceux de la maladie d'Alzheimer. La démence de la maladie de Parkinson se caractérise par un syndrome dys-exécutif (cf. ci-dessus). Au niveau de la mémoire, contrairement aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer (troubles de stockage), les patients atteints de la démence de la maladie de Parkinson souffrent plutôt de troubles du rappel: à la différence de la maladie d'Alzheimer, dans le cas de la démence de la maladie de Parkinson le contenu mnésique peut être remémoré par des indications émises par l'examineur (indiciage).

De plus, le dysfonctionnement visuo-spatial et visuo-constructif peut apparaître relativement tôt dans le cas de la démence de la maladie de Parkinson. Cela peut se manifester lorsque le patient dont le MMSE [26] est normal, ne réussit pas à recopier les pentagones qui se chevauchent et qu'il échoue au test de l'horloge [27].

Sur le plan technique, en cas de suspicion de la démence de la maladie de Parkinson, les examens devraient par conséquent toujours porter sur (a) les fonctions exécutives/l'attention (p. ex. la fluence verbale: mots en S et noms d'animaux en une et 2 minutes), (b) sur la mémoire, y compris sur le fait de reconnaître, (c) sur les capacités visuo-constructives et visuo-spatiales (test de l'horloge).

On ne dispose pas encore d'un outil de dépistage reconnu de tous susceptible de repérer de manière fiable les patients atteints de la démence de la maladie de Parkinson. Un groupe de Bochum et de Cologne a récemment développé un outil d'examen spécifique à la démence de la maladie de Parkinson: le Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA). Il est composé de cinq sous-tests (apprentissage d'associations par paires, fluidité verbale, capacité de représentation spatiale, mémoire de travail, interrogation retardée) et nécessite env. 10 minutes (Calabrese, Kalbe, Kessler, communication personnelle du 31.8.2006). D'autres études sont nécessaires pour pouvoir mieux évaluer les avantages cliniques de ce test.

**Hallucinations:** On peut détecter les hallucinations en interrogeant le patient, sa famille et/ou le personnel soignant. De nombreux patients ne signalent pas d'eux-mêmes ces visions. Cela peut

être utile d'expliquer au patient que beaucoup de patients parkinsoniens peuvent avoir des «apparitions» et de lui poser ensuite la question concernant la «troisième personne dans la pièce». Des cauchemars fréquents peuvent également précéder la survenue des hallucinations et c'est pourquoi on devrait également en tenir compte.

**Dépression:** On peut détecter une dépression en interrogeant le patient, sa famille et/ou le personnel soignant. Pour cerner une éventuelle dépression, on peut avoir recours à des échelles de dépression éprouvées, comme l'échelle de dépression de Beck [28] ou l'échelle de Hamilton relative à la dépression [29]. Il peut s'avérer difficile de faire la distinction entre une dépression réactionnelle et une dépression induite par la neurodégénérescence. La réponse (ou l'absence de réponse) à des antidépresseurs peut aider au diagnostic.

**Troubles du sommeil:** On peut détecter des troubles du sommeil en interrogeant le patient, sa famille et/ou le personnel soignant. Dans ce contexte, il est important de poser des questions ciblées relatives à la tendance à l'endormissement pendant la journée (le Epworth Sleepiness Score s'est avéré utile pour le cabinet médical [30]), à la quantité et à la qualité du sommeil nocturne, ainsi que des questions relatives aux activités motrices pendant le sommeil. L'indication p. ex. de rêves «extériorisés» pendant la 2<sup>e</sup> moitié de la nuit (entre autres, crier, taper autour de soi, blessure faite sur soi ou sur autrui associée à des contenus oniriques violents), devrait évoquer un trouble comportemental pendant le sommeil REM. On peut utiliser des questionnaires standardisés comme le questionnaire spécifique à la maladie de Parkinson concernant le sommeil (PDSS [31]).

**Médicaments:** Les symptômes d'une démence de la maladie de Parkinson peuvent être dus à des médicaments (cf. tab. 3). C'est pourquoi il est essentiel de déterminer tous les médicaments que prend le patient.

**Examens supplémentaires:** Dans le cadre d'une maladie de Parkinson caractéristique, une IRM cérébrale n'est pas nécessaire, mais elle est conseillée en cas d'incertitudes et de questions particulières, telles que l'exclusion d'une autre pathologie cérébrale.

## 2.5 Considérations relatives au diagnostic différentiel chez un patient parkinsonien présentant des troubles neuropsychologiques/neuropsychiatriques

### a) Est-on en présence d'une démence?

Il faut commencer par étayer la suspicion de diagnostic de démence et avant tout, distinguer la démence d'un état confusionnel et d'une dépression.

La confusion (délire) apparaît brusquement et elle est caractérisée par un trouble de l'attention, de la capacité mnésique et de la vigilance. Souvent les symptômes sont fluctuants et des hallucinations sont possibles (délire, au sens plus restrictif du terme).

C'est surtout chez les patients âgés que des troubles dépressifs importants peuvent entraîner des troubles cognitifs et imiter une démence.

Ce qui est caractéristique des tableaux pseudo-démenciels, c'est que le traitement des troubles affectifs entraîne également une amélioration des capacités cognitives.

### b) S'agit-il d'une démence dans le cadre d'une démence de la maladie de Parkinson ou est-ce que d'autres causes sont possibles?

La démence survenant chez des patients parkinsoniens est dans la plupart des cas due à la maladie de Parkinson. Mais elle peut avoir une autre cause. On peut en particulier évoquer la maladie d'Alzheimer et les maladies cérébro-vasculaires. Dans le cadre d'une série d'autopsies pratiquées chez des patients parkinsoniens, Hughes et al. [32] ont montré que 44% des patients atteints de maladie de Parkinson avaient souffert de démence de leur vivant. De ces patients 29% présentaient une maladie d'Alzheimer concomitante, 10% avaient de nombreux corps de Lewy corticaux et chez 6%, la démence était probablement d'origine vasculaire.

Chez un patient parkinsonien, il est rare de trouver une forme de démence non dégénérative, potentiellement réversible (affections thyroïdiennes, déficit en vitamine B, déficit en acide folique, insuffisance hépatique, insuffisance rénale nécessitant une dialyse, infections).

La présence concomitante d'un syndrome parkinsonien (atypique) et de troubles cognitifs est possible lors d'une paralysie supranucléaire progressive, d'une dégénérescence corticobasale, d'une hydrocéphalie, d'une encéphalopathie vasculaire ou de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

### c) S'agit-il d'une démence de la maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy?

Les deux tableaux cliniques ont des caractéristiques cliniques et pathologiques presque identiques

et le fait de savoir s'ils ne correspondent pas à une entité pathologique unique reste controversé [7, 17, 33]. Jusqu'à présent, on avait recours à la règle des «un an» pour le diagnostic différentiel [17]: si une démence survient avant ou moins d'un an après l'apparition des symptômes parkinsoniens, il s'agit d'une démence à corps de Lewy, sinon il s'agit d'une démence de la maladie de Parkinson. Certains auteurs parlent toutefois d'un laps de temps de deux ans.

Le «DLB-Consortium» [17] recommande le diagnostic de la démence à corps de Lewy lorsqu'une démence survient avant ou en même temps que le parkinsonisme. En revanche, le terme de la démence de la maladie de Parkinson est autorisé pour décrire une démence dans le contexte d'une maladie de Parkinson connue. Dans la pratique courante, il convient d'utiliser le terme qui est le mieux adapté à la situation clinique.

Les critères pour le diagnostic de la démence à corps de Lewy ont récemment été réévalués par le «DLB-Consortium» dans une troisième édition [17]. On fait actuellement la distinction entre les caractéristiques centrales, les principaux symptômes et des caractéristiques suggestives et auxiliaires qui sont utilisés pour poser le diagnostic d'une démence à corps de Lewy possible ou probable.

## 2.6 Traitement de la démence de la maladie de Parkinson

Pour un traitement optimal des patients déments, il faut recourir à une approche multimodale relative aux traitements non-médicamenteux et médicamenteux.

### Approches non-médicamenteuses

Différentes approches non-médicamenteuses permettent de diminuer la survenue des hallucinations et de moduler les dépressions. Parmi celles-ci, on trouve un éclairage suffisant, la suppression de coins sombres dans les espaces de vie, une amélioration de l'acuité visuelle et de la lumière du jour, une amélioration du sommeil nocturne et de la vigilance, des stratégies réduisant l'anxiété et le stress.

### Traitement pharmacologique de la démence

Les inhibiteurs de la cholinestérase sont bien établis dans le traitement de la démence de type Alzheimer. En Suisse, les inhibiteurs de la cholinestérase actuellement autorisés dans le traitement d'une démence de type Alzheimer, de légère à modérée, sont le donépézil, la galantamine et la

**Tableau 4**

Inhibiteurs de la cholinestérase lors d'une démente de la maladie de Parkinson et d'une démente à corps de Lewy.

étude	type d'études	nombre de patients	critères d'inclusion	traitement	test	résultats	effets secondaires
Bergman et al. 2002 [34]	étude ouverte	6	patients avec la maladie de Parkinson, démente et psychoses	donépézil 5 mg/j; après 2 semaines 10 mg/j pendant 6 semaines	MMSE	pas de modification	bonne tolérance, pas d'aggravation du parkinsonisme
					CGI	différences significatives	
					SAPS	amélioration significative	
					SAS	pas d'aggravation des symptômes moteurs	
Aarsland et al. 2002 [35]	étude croisée, en double aveugle, randomisée	12	patients avec la démente de la maladie de Parkinson (apparition de la démente au moins 1 an après le diagnostic de la maladie de Parkinson)	donépézil 5–10 mg/j ou placebo; deux périodes de traitement sur 10 semaines	MMSE	amélioration significative	vertiges, nausées, diarrhées (14%)
					CIBIC+	petite amélioration significative	
					UPDRS	tendance en faveur d'une légère aggravation non significative	
Leroi et al. 2004 [36]	étude en double aveugle, randomisée	7 sous principe actif, 9 sous placebo	patients avec la maladie de Parkinson et légers troubles cognitifs ou démente	donépézil ou placebo sur 18 semaines (5 jours 2,5 mg/j, jusqu'en semaine 6: 5 mg/j, 5 jours 7,5 mg/j, puis 10 mg/j)	NART	non significatif	Dropouts en raison de la tolérance: 4 sur 7 dans le groupe sous principe actif; 1 sur 9 dans le groupe sous placebo.
					MMSE	non significatif	
					DRS	amélioration significative	
					BTA	non significatif	
					TMT-A et TMT-B	non significatif	
					HVLT	non significatif	
					NPI	non significatif	
CSDD	non significatif						
Ravina et al. 2005 [37]	étude en double aveugle, randomisée	22	patients avec la maladie de Parkinson et démente (apparition des symptômes de démente au moins 1 an après le diagnostic de la maladie de Parkinson)	donépézil 5–10 mg/j ou placebo pendant 10 semaines, suivi d'une phase de washout de 6 semaines et d'une seconde phase de traitement de 10 semaines	ADAS-cog	amélioration non significative	bonne tolérance générale
					MMSE	amélioration significative	
					MDRS	pas de modification	
					CGI	amélioration significative	
					BPRS	pas de modification	
Reading et al. 2001 [38]	étude ouverte	12	patients avec la maladie de Parkinson avancée et complications neuropsychiatriques (apparition des symptômes de démente au moins 2 ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson)	rivastigmine pendant 8 semaines (dose initiale 1,5 mg/2 × j, après 2 semaines 6,0 mg/2 × j)	MMSE	amélioration significative	nausées
					UPDRS	augmentation tendancielle non significative	
					NPI	amélioration significative	
					Caregiver-Distress (questionnaire)	amélioration significative	
Giladi et al. 2003 [39]	étude ouverte	28	patients avec la démente de la maladie de Parkinson (apparition des symptômes de démente au moins 2 ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson)	rivastigmine (dose quotidienne moyenne 7,2 ± 3,3 mg/j)	ADAS-cog	amélioration significative	production accrue de crachats, tremblements
					CIC	amélioration significative	
					UPDRS	amélioration significative dans la partie 1 (mental), augmentation non significative de l'activité quotidienne et de la motricité	
					MMSE	légère amélioration non significative	

étude	type d'études	nombre de patients	critères d'inclusion	traitement	test	résultats	effets secondaires
Emre et al. 2004 [40]	étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo	541	patients avec la maladie de Parkinson et démence (apparition des symptômes de démence au moins 2 ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson)	rivastigmine (3 à 12 mg/j ou placebo pendant 24 semaines)	ADAS-cog	amélioration significative	Dans le groupe sous principe actif, significativement plus de nausées, de vomissements, de vertiges et de tremblements.  Dans le groupe sous placebo, significativement plus d'hypotension orthostatique et d'hallucinations.
					ADCS-CGIC	amélioration significative	
					MMSE	amélioration significative	
					ADCS-ADL	amélioration significative	
					NPI-10	amélioration significative	
					CDR	pas de différences significatives	
					D-KEFS	amélioration significative, mais le test n'a pas été réalisé dans tous les centres	
					test de l'horloge à 10 points	absence de données	
UPDRS	seulement l'échelle motrice: pas de différences significatives						
McKeith et al. 2000 [33]	étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo	120	démence à corps de Lewy	rivastigmine 12 mg	NPI-4	amélioration significative	nausées, vomissements, anorexie, somnolence
					NPI-10	amélioration significative	
					CGC-plus	amélioration non significative	
					MMSE	amélioration non significative	
Shea et al. 1998 [41]	étude de cas	9	démence à corps de Lewy	donépézil 5 mg	cognition	amélioration chez 7 patients sur 9	non décrits
					hallucinations	amélioration chez 8 patients sur 9	
					parkinsonisme	aggravation chez 3 patients sur 9	
					fonction	maintien ou amélioration chez 6 patients sur 9, fluctuations chez 2 patients sur 9	
Fergusson et al. 2000 [42]	casuistique	2	démence à corps de Lewy probable	donépézil 10 mg	MMSE	amélioration (un cas)	non décrits
					symptômes psychotiques	amélioration	
Samuel et al. 2000 [43]	étude préliminaire	16	maladie d'Alzheimer, 4 patients souffrent en plus de démence à corps de Lewy	donépézil 5 mg	MMSE	amélioration	non décrits
					BEHAVE-AD	diminution du score	



rivastigmine. Le déficit cholinergique étant plus important lors d'une démence à corps de Lewy et une démence de la maladie de Parkinson que lors d'une maladie d'Alzheimer, on est amené à penser que les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent également avoir un effet plus favorable sur les symptômes cognitifs.

La rivastigmine et le donépézil ont montré un effet positif sur la démence de la maladie de Parkinson dans un certain nombre d'études. Le tableau 4 présente les données détaillées des différentes études.

Une *analyse récemment publiée de la Cochrane Collaboration relative à l'utilisation d'inhibiteurs de la cholinestérase lors d'une démence de la maladie de Parkinson* porte sur les études réalisées jusqu'à présent [44]. Seule l'étude d'Emre et al. (2004) répondait aux critères d'inclusion de la Cochrane Collaboration [40]. L'étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines, a comparé la rivastigmine à un placebo. Au total 541 patients atteints de démence modérée à moyenne, survenue au moins deux ans après le diagnostic de la maladie de Parkinson, ont reçu des doses croissantes de rivastigmine allant jusqu'à 12 mg/j pendant 24 semaines. On a observé des différences significatives en faveur de la rivastigmine sur les différentes échelles cognitives (dont ADAS-cog et MMSE). La différence entre le groupe de patients à l'étude et le groupe sous placebo était de 2,80 points à l'Alzheimer's Disease Assessment Scale, partie sur la cognition (ADAS-cog) [45] après 24 semaines et elle est ainsi comparable aux différences observées lors du traitement d'une démence de type Alzheimer par des inhibiteurs de la cholinestérase. Une amélioration importante pour la vie quotidienne (ADCS-CGIC-scores) a été observée chez env. 20 des patients traités par rivastigmine (contre 14,5% dans le groupe sous placebo).

Par rapport au placebo, dans le groupe de patients à l'étude, on a observé significativement plus de drop-outs (27/18%). Les effets secondaires les plus fréquents étaient les suivants: nausées, vomissements, vertiges et tremblements. Les auteurs Cochrane concluent que, en se basant sur cette étude, il est clair que la rivastigmine a un effet modéré sur la cognition et dans une moindre mesure, sur l'activité quotidienne des patients atteints de la démence de la maladie de Parkinson. Le Number-Needed-to-Treat (c.-à-d. le nombre de patients qui doivent être traités pour obtenir un effet thérapeutique significatif) était de 9, c.-à-d. faible.

Une autre *analyse de la Cochrane Collaboration relative au traitement de la démence à corps de Lewy*

*par des inhibiteurs de la cholinestérase* [46], n'a inclus qu'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, car elle était la seule à répondre aux critères de la Cochrane Collaboration. Cette étude a examiné l'efficacité de la rivastigmine dans le traitement de la démence à corps de Lewy [47]. Des doses croissantes de rivastigmine ont été administrées pendant 20 semaines, atteignant 12 mg par jour, ou un placebo, à un total de 120 patients souffrant de la démence à corps de Lewy. La rivastigmine a entraîné une amélioration de symptômes neuropsychiatriques tels que l'apathie, l'anxiété, les illusions, les hallucinations et l'agitation motrice. La rivastigmine n'a pas entraîné de modification des symptômes moteurs et 4 patients ont recommencé à avoir des tremblements. D'autres effets secondaires connus du traitement par inhibiteurs de la cholinestérase comme les nausées, les vomissements et l'anorexie ont été fréquemment observés dans le groupe de patients traités par rivastigmine.

Selon les auteurs de cette analyse Cochrane, il existe des indications d'un effet de la rivastigmine sur les troubles neuropsychiatriques mais pas sur les performances cognitives lors d'une démence à corps de Lewy. Le Number-Needed-to-Treat (cf. ci-dessus) était de 4, c.-à-d. faible.

En se basant sur la situation actuelle des données, la rivastigmine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Suisse en janvier 2006 et récemment aussi en Europe et aux USA, en tant que seul inhibiteur de la cholinestérase pour le traitement de la démence de la maladie de Parkinson. La société américaine de neurologie (AAN, cf. [48]) recommande la rivastigmine pour le traitement de la démence de la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy, et, en s'appuyant sur une petite étude [37], qui de plus n'a mis en évidence aucune différence significative entre le groupe de patients à l'étude et le groupe sous placebo quant à l'ADAS-cog, recommande aussi le donépézil pour le traitement de la démence de la maladie de Parkinson.

Pour diminuer ou éviter les effets secondaires les plus fréquents (nausées et vomissements), il est recommandé de procéder à une augmentation très progressive de la dose. La dose de départ est de 1,5 mg/j, à prendre de préférence le soir. A des intervalles de quatre semaines, la dose sera augmentée de 1,5 mg chaque fois, d'abord le soir, puis le matin, pour atteindre une dose de 3-6 mg/j. Il convient de surveiller le traitement quant aux effets secondaires cholinergiques et au risque d'augmentation des tremblements. Il est de plus conseillé d'effectuer une évaluation critique de l'efficacité avec les personnes en charge des soins.

### Prise en charge des hallucinations

Il faut commencer par éliminer les facteurs qui déclenchent les hallucinations, tels que les infections, une déshydratation et des troubles du sommeil. Il faut de plus tenir compte des facteurs médicamenteux (cf. tab. 3), et il convient en particulier de simplifier le traitement antiparkinsonien avec réduction ou arrêt des anticholinergiques, des inhibiteurs de la MAO, de l'amantadine et, dans la mesure où la situation clinique (motrice) le permet, des agonistes dopaminergiques.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes pour la prise en charge des hallucinations, un traitement spécifique est indiqué, mais il faut souligner que les neuroleptiques classiques sont contre-indiqués dans la maladie de Parkinson. On dispose d'expériences positives concernant l'administration de neuroleptiques atypiques comme la clozapine (débuter par 6,25 mg/j, terminer généralement par env. 25–50 mg/j, l'expérience clinique montre qu'il s'agit du produit le plus puissant dans cette situation) et la quétiapine (débuter par 12,5 mg/j) à des patients parkinsoniens. L'AAN préconise également l'administration de la clozapine et de la quétiapine dans le traitement des hallucinations lors d'une maladie de Parkinson [48]. Mais la clozapine étant associée à un risque d'agranulocytose, dont l'évolution peut être fatale, il faut dans ce cas surveiller régulièrement la formule sanguine (examens sanguins toutes les semaines au cours des premiers mois). L'utilisation d'autres neuroleptiques atypiques (y compris p. ex. l'olanzapine) est déconseillée, car cela peut aggraver les fonctions motrices. Les inhibiteurs de la cholinestérase pourraient également avoir un effet positif sur les hallucinations [34].

### Prise en charge de la dépression

Des expériences issues de la pratique clinique quotidienne montrent que les tricycliques, les ISRS ou ISRN, sont efficaces dans le traitement de la dépression chez le patient parkinsonien. Leur association aux inhibiteurs de la MAO de type B entraîne toutefois un risque de syndrome sérotoninergique. Selon l'AAN, il n'existe des preuves en faveur d'une éventuelle efficacité du traitement des dépressions chez les patients parkinsoniens que pour l'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique [48]. Il faut toutefois émettre des réserves quant à l'effet anticholinergique de ce médicament lors d'une démence de la maladie de Parkinson. On ne dispose pas des études appropriées concernant d'autres recommandations. Il est important de noter que la prise d'ISRS peut dans de très rares cas entraîner une aggravation des symptômes parkinsoniens, mais que ce groupe de médicaments est

malgré tout utilisé de manière privilégiée dans le traitement de la dépression lors d'une démence de la maladie de Parkinson. Le choix de la substance devrait également tenir compte des symptômes concomitants (entre autres, insomnie ou somnolence/fatigue pendant la journée).

### Prise en charge des troubles comportementaux pendant le sommeil REM

La prise en charge pharmacologique des troubles comportementaux pendant le sommeil REM se fait en premier lieu par une faible dose (0,5–2,0 mg) de clonazépam au coucher. L'effet se manifeste généralement en l'espace de quelques jours. La lévodopa, les agonistes de la dopamine (à utiliser avec prudence en cas d'hallucinations) et la mélatonine constituent des alternatives thérapeutiques [49].

### Références

- 1 Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing*. 1999;28:39–43.
- 2 Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1996;53:538–42.
- 3 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2003;60:387–92.
- 4 National Parkinson Foundation Web site: [www.parkinson.org](http://www.parkinson.org)
- 5 Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. The impact of coexisting Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2002;109(3):329–39.
- 6 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56:730–6.
- 7 Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:229–37.
- 8 Galvin JE, Pollack J, Moriss JC. Clinical phenotype of Parkinson's disease dementia. *Neurology*. 2006;67:1605–11.
- 9 Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 2001;57:34–8.
- 10 Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861–70.
- 11 Schnider A. *Verhaltensneurologie. Eine Einführung für Ärzte und Psychologen*. Stuttgart: Thieme; 2004.
- 12 *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM IV*. 4. Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag; 1996. (Original: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994).

- 13 ICD-10: Basis ist die Website: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: [www.zi-berlin.de/Zi\\_ICD10Browser/zi\\_icd\\_10\\_browser.htm](http://www.zi-berlin.de/Zi_ICD10Browser/zi_icd_10_browser.htm).
- 14 Cummings JL, Benson DF. Dementia – a clinical approach. 2nd edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
- 15 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd, revised edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
- 16 Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004;127:791–800.
- 17 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
- 18 Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1984;15:415–8.
- 19 Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:413–21.
- 20 Perry RH, Perry EK, Smith CJ, Xuereb JH, Irving D, Whitford CA, et al. Cortical neuropathological and neurochemical substrates of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neural Transm*. 1987;24(Suppl):131–6.
- 21 Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1983;13:243–8.
- 22 Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Ficarò EP, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1996;40:399–410.
- 23 Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack, et al. Fluctuations in attention. PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002;59:1714–20.
- 24 Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:184–91.
- 25 Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:528–36.
- 26 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;12:189–98.
- 27 Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(6):1221–6.
- 28 Beck AT, Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar. 2., überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe; 1995.
- 29 Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1960;23:56–62.
- 30 Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1994;17(8):703–10.
- 31 Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:629–35.
- 32 Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993;50:140–8.
- 33 McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3:19–28.
- 34 Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:107–10.
- 35 Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:708–12.
- 36 Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:1–8.
- 37 Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:934–9.
- 38 Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord*. 2001;16:1171–4.
- 39 Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:368–73.
- 40 Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl E, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2509–18.
- 41 Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr*. 1998;10:229–38.
- 42 Fergusson E, Howard R. Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:280–1.
- 43 Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:794–802.
- 44 Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004747.
- 45 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356–64.
- 46 Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003672.

---

47 McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031–6.

---

48 Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996–1002.

---

49 Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;67:742–7.