Que faire pour ce nouveau patient atteint de la maladie de Parkinson?

Depuis maintenant six mois, votre patient âgé de 40 ans, père de deux enfants et pratiquant plusieurs sports d'une façon régulière, a remarqué l'apparition d'un tremblement sporadique de son bras droit, associé à un manque de dextérité particulièrement évident lorsqu'il travaille à l'ordinateur. Depuis que les Michael J. Fox, Pierre Elliott Trudeau, Janet Reno, le Pape Jean-Paul II et Muhammad Ali ont déclaré être atteints de la maladie de Parkinson, votre patient craint d'en souffrir aussi.

par Michel Panisset, M.D., et Marie-Josée Fortin, infirmière

On peut prédire que de telles situations deviendront de plus en plus fréquentes au cours des prochaines années étant donné le vieillissement d'une proportion importante de la population, les *baby-boomers*. Ces derniers auront en effet bientôt 60 ans, l'âge moyen d'apparition de la maladie de Parkinson.

Le **Dr Panisset** est neurologue, directeur de la Clinique des mouvements anormaux, Centre McGill d'études sur le vieillissement, Montréal. Ses intérêts de recherche visent à élucider les causes et à découvrir de meilleures façons de traiter la maladie de Parkinson.

Marie-Josée Fortin est infirmière-coordonnatrice, Clinique des mouvements anormaux, Centre McGill d'études sur le vieillissement, Montréal. Elle œuvre auprès des patients atteints de la maladie de Parkinson depuis 5 ans et est très impliquée dans la facilitation de l'accès des services aux patients.

En bref :
Que faire pour ce nouveau patient atteint de la maladie de Parkinson?

Quelles sont les causes de la maladie de Parkinson?

Il se pourrait que certaines personnes naissent avec une prédisposition génétique à la maladie de Parkinson. Des gènes ont été associés à la maladie de Parkinson dans des familles chez qui la maladie semble se transmettre de génération en génération sur le mode autosomique dominant. Il est également possible que des facteurs environnementaux contribuent à l'apparition de la maladie de Parkinson. On pense, par exemple, au fait de vivre en milieu rural, à la consommation d'eau provenant de puits et à l'exposition à des herbicides ou à des pesticides.

Comment traite-t-on la maladie de Parkinson?

Le but du traitement est de permettre au patient de maintenir ou de retrouver son autonomie. Les handicaps induits par la maladie ne seront donc traités que s'ils interfèrent avec la capacité du patient de s'adonner à ses activités. Pour l'instant, nous disposons seulement de traitements symptomatiques et aucun traitement bien établi ne permet de ralentir l'évolution de la maladie. La lévodopa est le médicament couramment prescrit pour le traitement de la maladiede Parkinson. D'autres médicaments sont également utilisés : il s'agit entre autres d'agonistes dopaminergiques (le pramipexole, le ropinirol, le pergolide et la bromocriptine) et de l'amantadine. Enfin, à un stade relativement avancé de la maladie, on peut envisager un traitement chirurgical. L'approche chirurgicale la plus préconisée est la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques par des électrodes reliées à des piles implantées sous la peau de la poitrine.

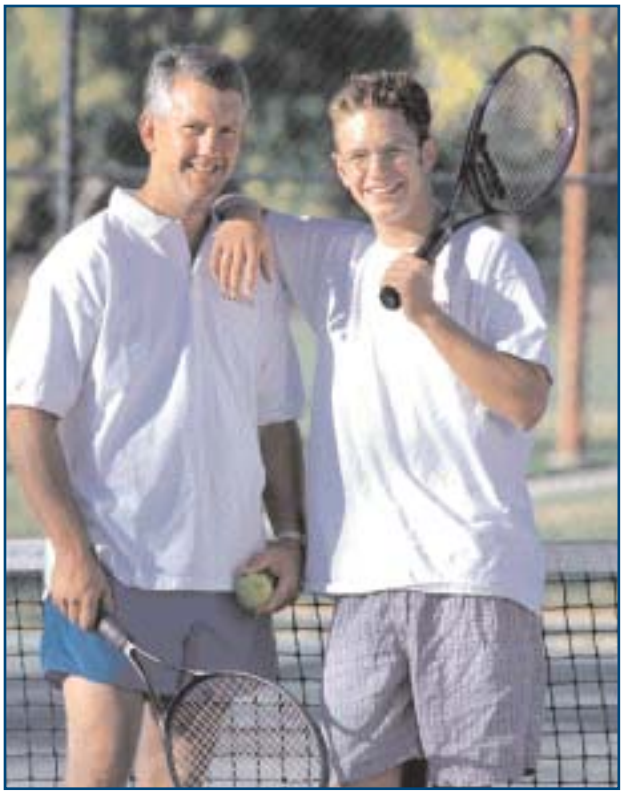
Par « apparition de la maladie », on entend bien entendu « début des symptômes ». En effet, on ne sait pas vraiment à partir de quel moment la maladie commence. Plusieurs théories ont été mises de l'avant, mais aucune ne fait l'unanimité pour l'instant.

Les causes de la maladie de Parkinson

Une prédisposition génétique. Il se pourrait que certaines personnes naissent avec une certaine prédisposition génétique à la maladie de Parkinson. Plusieurs facteurs génétiques font présentement

l'objet de recherches. Des gènes ont été associés à la maladie de Parkinson dans des familles chez qui la maladie semble se transmettre de génération en génération sur le mode autosomique dominant. Un gène en particulier a été identifié et est bien caractérisé. Il s'agit du chromosome 4 et du gène de l'alpha-synucléine, une protéine que l'on retrouve dans les corps de Lewy, les marqueurs pathologiques que l'on retrouve dans les neurones de la substance noire chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Cette alpha-synucléine se retrouve normalement au niveau des synapses et est impliquée dans le transfert vésiculaire de la dopamine. Une accumulation de cette protéine, qu'elle soit normale ou qu'elle résulte d'une mutation, pourrait jouer un rôle important dans la souffrance neuronale et la formation des corps de Lewy. Pour l'instant, deux autres gènes associés à des formes familiales de la maladie de Parkinson ont été identifiés. Dans un cas, il s'agit d'une autre transmission autosomique dominante et dans l'autre cas, d'une transmission autosomique récessive. Ces derniers facteurs et d'autres encore demandent à être mieux caractérisés.

Un trouble de résistance contre le stress oxydatif. Il est aussi possible que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson souffrent d'un trouble de résistance contre le stress oxydatif. Il s'agit dans ce cas de protéines du métabolisme normal qui, lorsqu'elles se retrouvent en trop grande quantité, sont toxiques pour les mitochondries et les composantes membranaires. Différents essais cliniques ont d'ailleurs tenté de déterminer si des médicaments aux propriétés antioxydantes pourraient ralentir la progression de la maladie de Parkinson. L'efficacité de la sélégiline est plutôt controversée et probablement non significative, tandis que la vitamine E ne semble présenter aucun effet neuroprotecteur à des doses de 2000 UI.[1]



Des gènes ont été associés à la maladie de Parkinson dans des familles chez qui la maladie semble se transmettre de génération en génération sur le mode autosomique dominant.

Les facteurs environnementaux. Enfin, sur ce fond de facteurs génétiques, des facteurs environnementaux identifiés par des études épidémiologiques pourraient également jouer un rôle dans l'apparition de la maladie de Parkinson (tableau 1).[2]

Tableau 1

Les facteurs environnementaux liés à la maladie de Parkinson

MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine)
Les fermes agricoles
Les industries métallurgiques
Les scieries
Le fait de vivre en milieu rural
La consommation d'eau de puits
L'exposition aux herbicides ou aux pesticides
Les facteurs controversés
Des agents infectieux
Un traumatisme crânien
Le stress
La cigarette (facteur protecteur)
La vitamine E (facteur protecteur)

Le diagnostic du parkinsonisme et de la maladie de Parkinson

Revenons-en à votre patient âgé de 40 ans. Supposons que l'examen mette en évidence la présence d'un tremblement de repos et d'une rigidité dans les mouvements passifs appliqués au bras droit et l'absence de balancement de ce même bras à la marche. Le patient présenterait donc les trois critères diagnostiques du parkinsonisme. En fait, pour poser un diagnostic de maladie de Parkinson, seulement deux de ces trois critères (le tremblement de repos, la rigidité ou la bradykinésie) sont nécessaires. Le tableau 2 présente une liste des différents symptômes et signes du parkinsonisme.

Le diagnostic différentiel. La présence d'un tremblement de repos est un critère diagnostique important pour le parkinsonisme idiopathique (maladie de Parkinson). Il faudra cependant s'assurer lors de la recherche des antécédents qu'il n'y a pas de facteurs de risque pour une maladie vasculaire et que le patient ne prend pas de neuroleptiques, de métoclopramide, de réserpine, d'alpha-méthyl-dopa ou d'inhibiteurs calciques, qui peuvent tous causer du parkinsonisme.[3] À l'examen, on doit rechercher des anomalies qui pourraient indiquer que le parkinsonisme est causé par des troubles autres que la maladie de Parkinson (tableau 3). Il sera aussi opportun de demander quelques examens de laboratoire pour éliminer la possibilité de maladies plus rares qui peuvent être elles aussi associées à du parkinsonisme (tableau 4). Le diagnostic de tremblement essentiel ne devrait pas poser de problème, puisque cette maladie ne s'accompagne pas de parkinsonisme.

La difficulté de poser un diagnostic en début de maladie. Vous soupçonnez fortement que votre patient est atteint de la maladie de Parkinson. Il est parfois difficile d'être certain du diagnostic, et ce, surtout en début d'évolution. On suggère d'attendre environ trois ans avant que le diagnostic passe de « possible » à « probable ». Cette période d'attente permet à certains signes et symptômes de faire surface et de modifier l'impression diagnostique initiale. Il est opportun de profiter de cette première rencontre pour remettre aux patients de l'information écrite sur la maladie de Parkinson et pour les mettre en contact avec la Fondation canadienne du Parkinson (514-861-4422 ou 1-800- 720-1307). On pourrait aussi en profiter pour leur parler de la philosophie du traitement de la maladie de Parkinson et aborder les différentes options thérapeutiques possibles.

Le traitement initial de la maladie de Parkinson

Quelle est la philosophie du traitement de la maladie de Parkinson? Le but du traitement est de permettre au patient de maintenir ou de retrouver son autonomie. Les handicaps induits par la maladie ne seront donc traités que s'ils interfèrent avec la capacité du patient de s'adonner à ses activités.

L'exercice physique. On parlera aussi de l'importance de l'exercice physique à tous les stades de la maladie. On doit insister sur la nécessité de pratiquer des exercices de réchauffement avant toute activité sportive plus vigoureuse. Le taï-chi, le yoga et l'aquaforme sont excellents pour les moins sportifs. Un programme de physiothérapie plus intensive peut être indiqué en cas de problèmes précis.

L'approche pharmacologique des troubles moteurs reliés à la maladie de Parkinson. Avant tout, il faut bien comprendre que pour l'instant, nous disposons seulement de traitements symptomatiques. Aucun traitement bien établi ne permet de ralentir l'évolution de la maladie. La lévodopa sous toutes ses formes est le traitement couramment prescrit de la maladie de Parkinson.[4] Quatre agonistes dopaminergiques sont maintenant offerts sur le marché canadien. Il s'agit du pramipexole, du ropinirol, du pergolide et de la bromocriptine. Il a récemment été démontré que l'utilisation du pramipexole, du ropinirol ou du pergolide en monothérapie initiale permet de retarder l'apparition des fluctuations motrices et des dyskinésies qui sont associées au traitement de la maladie de Parkinson.[5,6] L'amantadine est une autre option. Il s'agit d'un médicament ayant des effets antiglutaminergiques, dopaminergiques et anticholinergiques. Une étude rétrospective suggère que l'amantadine a un effet neuroprotecteur.[7]

Tableau 2

Les symptômes et les signes du parkinsonisme

Les symptômes cognitifs
Des troubles de l'attention
La démence
Les symptômes psychiatriques
Des hallucinations
La dépression
L'anxiété
Les symptômes bulbaires
Une diminution de l'expression faciale
De l'hypophonie
De la dysphagie
Les symptômes reliés à la dextérité
La micrographie
Une lenteur dans les activités de la vie quotidienne
Les symptômes reliés à la musculature axiale
Une démarche lente
Des troubles de l'équilibre (chutes)
Des phénomènes de blocage
Des tremblements
Des tremblements de repos
Les symptômes reliés à la musculature en général
Des crampes musculaires
De la rigidité
Des engourdissements habituellement temporaires
Les symptômes reliés au système autonomique
Des troubles de la régulation de la tension artérielle (hypotension orthostatique)
Des troubles de la régulation de la température
De la sudation
De la constipation
De la pollakiurie-nycturie
Une dysfonction érectile

Notez bien : Plusieurs de ces symptômes ne seront pas présents dans les débuts de la maladie de Parkinson; ils pourront apparaître en cours d'évolution.

Tableau 3

Le diagnostic différentiel : les maladies qui peuvent être à l'origine du parkinsonisme

La paralysie supranucléaire progressive

Absence de nystagmus optocinétique vertical
Absence de saccades verticales
Absence du phénomène de Bell
Absence du réflexe d'accommodation
Square wave jerks
Troubles de l'équilibre comme symptôme initial
Chutes (typiquement vers l'arrière)
Posture en extension
Faciès surpris

L'atrophie multisystémique parkinsonienne (le syndrome de dégénérescence striato-nigrale)

Chutes en début de maladie
Dysarthrie et dysphonie
Stridor respiratoire

Les atrophies multisystémiques — composante autonomique (syndrome de Shy-Drager)

Troubles de l'orthostatisme
Incontinence urinaire et fécale
Dysfonction sexuelle

Les atrophies multisystémiques — composante cérébelleuse (atrophie olivo-ponto-cérébelleuse sporadique)

Ataxie

La dégénérescence cortico-basale

Myoclonie
Apraxie habituellement unilatérale
Dystonie
Syndrome sensitif cortical
Syndrome de la main étrangère

Le parkinsonisme vasculaire

Parkinsonisme des membres inférieurs
Ataxie des membres inférieurs
Hyperréflexie des membres inférieurs
Signes de Babinski

L'hydrocéphalie normotensive

Triade : 1. apraxie de la marche; 2. incontinence urinaire; 3. troubles cognitifs.

On peut aussi suggérer aux patients de participer à des essais cliniques qui visent à déterminer l'efficacité de médicaments ayant une activité neuroprotectrice qui sont pour l'instant sous étude. Plusieurs centres spécialisés dans le traitement des mouvements anormaux sont affiliés à des centres de recherche universitaires.

Dans le cas de votre patient, qui éprouve des difficultés significatives au travail, un traitement avec de l'amantadine ou avec un agoniste dopaminergique serait indiqué. Dans les deux cas, on pourrait s'attendre à des améliorations sur les plans de la dextérité, du tremblement et de la lenteur. Quel agoniste choisir? Aucune étude comparative directe n'a porté sur les trois agonistes les plus récents. Ils semblent cependant tous être plus puissants que la bromocriptine.[8,9] Il faut toutefois mentionner que les antagonistes dopaminergiques (plus particulièrement le pramipexole et le ropinirol) ont déjà entraîné des accès de sommeil qui ont occasionné des accidents de la route dont quelques-uns ont été mortels.[10] Le gouvernement canadien et les sociétés pharmaceutiques concernées ont donc fait parvenir une lettre aux médecins stipulant que tous les patients qui prennent l'un de ces médicaments ne devraient pas effectuer des activités dangereuses telles que la conduite automobile. Il faut cependant souligner que des accès de sommeil ont aussi été rapportés avec le pergolide et même avec la lévodopa.[11]

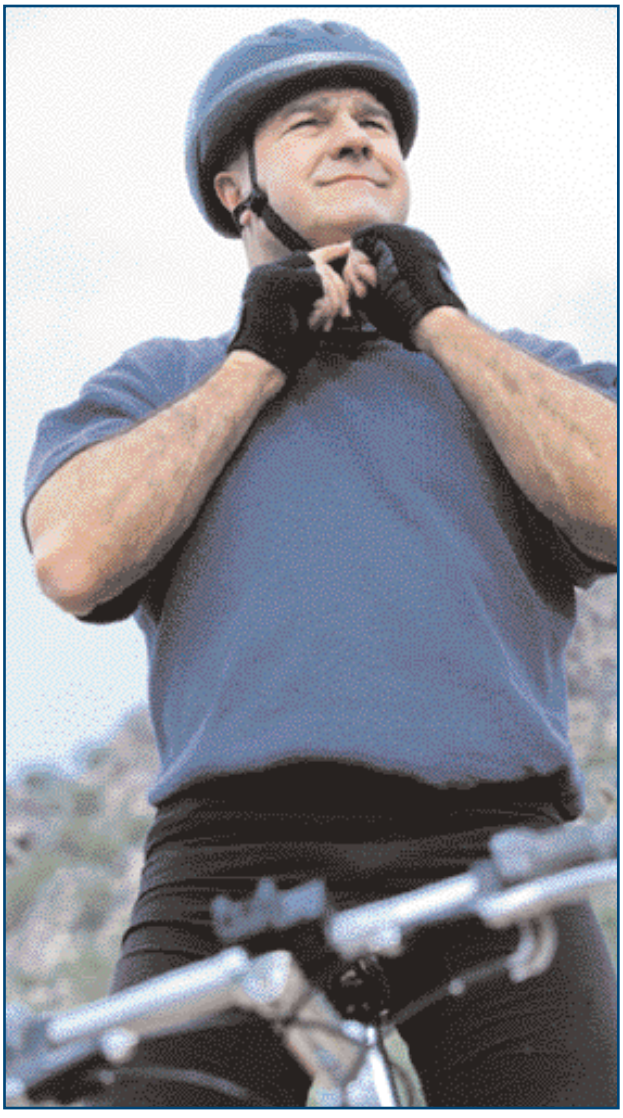
L'approche pharmacologique des effets cognitifs, psychiatriques et autonomiques de la maladie de Parkinson. Les troubles cognitifs légers sont très fréquents dans la maladie de Parkinson. Dans environ 20 % des cas, ils peuvent cependant devenir assez importants pour satisfaire aux critères diagnostiques de la démence. Des études évaluent actuellement l'efficacité de l'utilisation de médicaments anticholinestérasiques dans des cas semblables. On peut cependant s'attendre à ce que cette classe de médicaments entraîne une légère détérioration du parkinsonisme.[12]

Les hallucinations (surtout visuelles) sont également un phénomène fréquent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Dans de tels cas, le traitement consiste d'abord à cesser l'utilisation des médicaments les plus susceptibles d'être responsables des hallucinations, c'est-à-dire les anticholinergiques, la sélégiline, les agonistes dopaminergiques et l'amantadine.[13] On peut parfois diminuer la dose de lévodopa, mais ceci risque de se faire

Tableau 4

Les examens pertinents dans l'évaluation du parkinsonisme et les diagnostics différentiels qu'ils peuvent mettre en évidence

L'évaluation des taux urinaires de céruloplasmine et de cuivre	La maladie de Wilson
Le frottis sanguin vieilli	Le neuroacanthocytose
L'hormone thyréotrope	L'hypothyroïdie
L'évaluation du taux de calcium	L'hypercalcémie
L'évaluation de la fonction hépatique	Une dégénérescence hépatocérébrale
La tomographie cérébrale assistée par ordinateur	La leuco-encéphalopathie ischémique



Le but du traitement est de permettre au patient de maintenir ou de retrouver son autonomie. Les handicaps induits par la maladiene seront donc traités que s'ils interfèrent avec la capacité du patient de s'adonner à ses activités.

aux dépens de la motricité du patient. Il est alors plus sage d'ajouter un neuroleptique atypique ayant peu d'effets extrapyramidaux.[13] Dans une telle situation la quétiapine est particulièrement recommandable étant donné son efficacité et sa facilité d'utilisation. La clozapine est sûrement tout aussi efficace, mais elle présente un risque d'agranulocytose qui nécessite une surveillance de la numération et de la formule leucocytaires une fois par semaine pendant les six premiers mois, puis toutes les deux semaines par la suite. L'utilisation d'autres neuroleptiques atypiques comme l'olanzapine et la rispéridone est rarement indiquée et est associée à une détérioration du parkinsonisme.[12]

La dépression touche 40 % des patients à différents stades de l'évolution de la maladie. Dans la moitié des cas, il s'agit de dysthymie et dans l'autre moitié, de dépression majeure. Il est alors important que les patients reçoivent un soutien psychologique. Les antidépresseurs qui n'entraînent pas d'effets extrapyramidaux sont habituellement efficaces. Les tricycliques ont également l'avantage d'amener des amélioration sur les plans du tremblement et de la maîtrise urinaire, mais ils peuvent être associés à des troubles cognitifs.

Le système nerveux autonomique est également touché par la maladie de Parkinson, et les patients peuvent présenter de graves problèmes de constipation, une pollakiurie et une nycturie, une dysfonction érectile, de l'hypotension, de la xérostomie et de la rétention urinaire.

Le traitement pendant l'évolution de la maladie

Quelques années ont passé et votre patient vous apprend que les symptômes qui avaient initialement été maîtrisés avec l'agoniste dopaminergique

choisi et l'amantadine semblent maintenant refaire surface et causer des handicaps significatifs. Il est donc temps d'ajouter de la lévodopa.[14]

Devriez-vous utiliser la lévodopa régulière ou à libération prolongée? Des études qui ont comparé ces deux formulations n'ont pas fait état de différences significatives sur le plan de l'apparition des dyskinésies et des fluctuations motrices.[15] La formulation à libération prolongée serait légèrement supérieure en ce qui a trait aux échelles d'évaluation des activités de la vie quotidienne.[16] Le choix n'est donc pas très évident. Comme dans le cas des agonistes dopaminergiques, on tend à commencer le traitement avec de petites doses et à les augmenter lors des visites subséquentes.

Dans le cas des agonistes dopaminergiques, la dose maximale recommandée est de 5 mg par jour pour le pergolide, de 24 mg par jour pour le ropinirol et de 4,5 mg par jour pour le pramipexole. Dans le cas de la lévodopa, il n'y a pas de dose maximale et l'on doit augmenter la dose en fonction de la réponse clinique du patient.[14] Cependant, plus les doses sont élevées, plus le risque de fluctuations est important.

Le traitement de la maladie à un stade avancé. Alors que la réponse aux médicaments prescrits est généralement stable pendant les premiers mois et même pendant les premières années de traitement, il arrive un moment où elle fluctue. On observe d'abord le phénomène des épuisements de fin de dose, auquel s'associent rapidement des dyskinésies. Le phénomène des épuisements de fin de dose fait en sorte que le patient commence non seulement à sentir l'effet bénéfique de chaque dose de lévodopa d'une façon subaiguë, mais aussi la fin d'efficacité de chacune de ces doses. Il faut alors utiliser la lévodopa à libération prolongée ou diminuer les intervalles entre la prise des médicaments. Les dyskinésies sont des mouvements habituellement choréiques mais parfois dystoniques qui surviennent au moment où le médicament produit son effet maximal. On parvient habituellement à bien maîtriser les dyskinésies en diminuant les doses de chacun des médicaments qui produisent des dyskinésies.

Le recours à la chirurgie. Avec les années, il est à prévoir que des fluctuations et des dyskinésies simples apparaîtront en rapport avec les doses des médicaments; on passera alors à une étape où ces fluctuations surviendront d'une façon complètement aléatoire. Les médicaments ne feront plus nécessairement effet quelques minutes après leur administration et des périodes de soulagement complet alterneront avec des périodes de parkinsonisme important. Il s'agit du phénomène « *on/off* ».

Au cours des années, on a tenté de prévenir l'apparition de ce phénomène à l'aide de plusieurs approches pharmacologiques. L'approche la plus efficace semble être l'ajout d'amantadine, qui diminue considérablement la proportion de fluctuations.[17] C'est souvent au moment de l'apparition du phénomène « *on/off* » que l'on commence à envisager le recours à une approche chirurgicale.

À l'heure actuelle, l'approche chirurgicale la plus préconisée est la stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques.[4] Cette opération consiste à insérer dans les deux noyaux sous-thalamiques des électrodes reliées à des piles implantées sous la peau de la poitrine; l'intensité de la stimulation est ajustée en fonction de la réponse du patient. L'expérience positive de tous les groupes qui pratiquent cette intervention semble confirmer l'efficacité de ce traitement, qui est pratiqué aujourd'hui depuis plus de cinq ans.[18] On note habituellement une

amélioration de la plupart des symptômes parkinsoniens, y compris les plus difficiles à traiter comme les troubles de l'équilibre et de la démarche. De plus, à la suite de cette intervention, on peut souvent diminuer de façon importante la quantité de médicaments administrés aux patients. Au Québec, l'Hôpital neurologique de Montréal est la seule clinique neurochirurgicale où l'on pratique ces chirurgies.

Conclusion

La maladie de Parkinson est complexe. En effet, au cours de son évolution, elle peut toucher plusieurs systèmes neurologiques, soit les systèmes moteur, cognitif, psychiatrique et autonomique. Cependant, grâce aux médicaments et aux chirurgies dont nous disposons à l'heure actuelle, nous pouvons aborder la prise en charge de nos patients avec optimisme. *Clin*

Références

1. The Parkinson Study Group : Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 328:176, 1993.
2. Golbe, LI : The epidemiology of Parkinson's disease. Dans : LeWitt, PA, Oertel, WH (éd.) : *Parkinson's disease: The Treatment options.* Martin Dunitz, 1999, pp. 63-78.
3. Pogarell, O, Oertel, WH : Parkinsonian syndromes and Parkinson's disease: Diagnosis and differential diagnosis. Dans : LeWitt, PA, Oertel, WH (éd.) : *Parkinson's disease: The Treatment options.* Martin Dunitz, 1999, pp. 1-10.
4. Lang, AE, Lozano, AP : Parkinson's disease. N Engl J Med 339:1044, 1998.
5. The Parkinson Study Group : Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. J Am Med Assoc 284:1931, 2000.
6. Rascol Brooks, DJ, Korczyn, AD, et coll. : A five-year study on the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 342:1484, 2000.
7. Uitti, RJ, Rajput, AH, Ahlskog, JE, et coll. : Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in parkinsonism. Ann Neurol 22:8, 1987.
8. Guttman, M, and the International pramipexole-bromocriptine study group : Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. Neurology 49:1060, 1997.
9. Korczyn, AD, Brooks, DJ, Brunt, ER, et coll. : Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. Mov Disord 13:46, 1998.
10. Fruscht, S, Rogers, JDD, Greene, PE, et coll. : Falling asleep at the wheel: Motor mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. Neurology 52:1908, 1999.
11. Schapira, AH : Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. Lancet 355:1332, 2000.
12. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 35e édition, Association des pharmaciens du Canada, Ottawa, 2000.
13. Friedman, JH, Factor, SA : Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. Mov Dis 15:201, 2000.
14. Olanow, CW, Koller, WC : An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. Neurology 50(suppl. 3):S1, 1998.
15. Block, G, Liss, C, Reiner, S, et coll. : Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. Eur Neurol 37:23, 1997.
16. Grandas, F, et coll. : Quality of life in patients with Parkinson's disease who transfer from standard levodopa to Siniemet CR: the STAR study. J Neurol 245(suppl. 1):S31, 1998.
17. Verhagen Metman, L, Del Dotto, P, van den Munckhof, P, et coll. : Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 50:1323, 1998.
18. Lang, AE : Surgery for Parkinson's disease: A critical evaluation of the state of the art. Arch Neurol 57:1118, 2000.

Formation médicale continue...
Vous trouverez à la page 175
le Médi-test, un test de formation médicale continue fait en collaboration avec l'Université Laval. En remplissant correctement ce test, vous pouvez obtenir une heure de crédit de catégorie 2.