

## Les tremblements de l'humeur : quand le patient parkinsonien a besoin du psychiatre...

Dr Dominique-Jean Bouilliez

**Si certains symptômes psychiatriques (dépression, anxiété) font clairement partie des prodromes de la maladie de Parkinson, il est d'autres symptômes, non-moteurs, qui peuvent en grever l'évolution. Parmi les symptômes psychiatriques, les troubles cognitifs, l'apathie, les symptômes visuels (hallucinations) et les addictions comportementales sont les plus communes (1). Comment les détecter ? Voir les prendre en charge ?**

### Troubles de l'humeur et maladie de Parkinson : des liaisons dangereuses (2)

Présents le plus souvent avant les manifestations motrices de la motrice, les troubles de l'humeur ont une réelle valeur prédictive de la survenue d'une maladie de Parkinson, surtout lorsqu'ils associés à d'autres symptômes tels que l'hyposmie ou la fatigue qui peut être présente jusque 5 ans avant (1,3). Le diagnostic clinique n'est cependant pas toujours facile car certains symptômes de la dépression et de la maladie de Parkinson se superposent (4). La dépression est par ailleurs très fréquente en cas de maladie de Parkinson (35% environ) avec des épisodes dépressifs caractérisés dans 20% des cas (contre 2,6% chez l'homme dans la population générale >55 ans et 6,6% chez la femme) et un risque suicidaire qui semble plus élevé. Plusieurs facteurs de risque ont été retrouvés parmi lesquels le sexe féminin, le stade évolutif, la durée d'évolution, la précocité du début, la présence d'une atteinte cognitive ou d'une apathie, de douleurs chroniques, d'une dysautonomie ou de fluctuations motrices, les antécédents familiaux de dépression et la mutation LRRK2 (5).

### Une clinique similaire mais avec des nuances

La présentation clinique de la dépression de la maladie de Parkinson est marquée par de l'irritabilité et du pessimisme quant à l'avenir, mais ces patients se sentent moins coupables et ont moins de souffrances morales, contrairement à ce que l'on rencontre dans l'apathie. Enfin, les dépressions sévères sont relativement rares, de telle sorte que 50% des dépressions ne sont pas diagnostiquées. Il faut cependant être attentif chez ces patients au risque suicidaire, rechercher les symptômes psychotiques, les troubles cognitifs et une hypothyroïdie, et savoir que des fluctuations non-motrices, thymiques peuvent se présenter en parallèle aux fluctuations motrices avec parfois des phases euphoriques en phase ON.

Pour les épisodes maniaques, la présentation clinique est la même que dans la manie non-parkinsonienne. Ils peuvent être induits par de fortes doses de L-dopa, les agonistes dopaminergiques et la stimulation cérébrale profonde, ainsi que par l'association antidépresseur + traitement antiparkinsonien chez des patients avec antécédents unipolaires, mais peuvent aussi survenir dans le cadre d'une bipolarité déjà établie avant la survenue de la maladie de Parkinson (6).

### Des liens complexes et bidirectionnels

La maladie de Parkinson prédispose-t-elle au trouble bipolaire ? La réponse à cette question est positive, avec près d'un tiers des patients atteints (7) surtout lorsque le début de la maladie a été précoce, lorsque les mouvements anormaux sont plus marqués et quand existent des troubles de l'impulsion (7). D'autres études ont montré la possibilité de stigmates de maladie bipolaire très tôt dans l'histoire de la maladie de Parkinson, surtout en cas d'antécédents familiaux de maladie bipolaire (8). Quant au risque inverse, il est



également avéré comme en témoigne une méta-analyse récente (9). « Il faut donc évoquer rapidement une maladie de Parkinson chez les patients bipolaires à partir du moment où ils ont des symptômes extra-pyramidaux uni- ou bilatéraux, indépendamment de la prise d'antipsychotiques (Figure 1)(10) », remarque Dominique Drapier (Rennes) qui conseille en outre de programmer rapidement un DaTSCAN dès qu'une suspicion clinique de maladie de Parkinson est présente (11). Cependant, l'examen clinique reste primordial et reste chez le bipolaire marqué par un tremblement bilatéral, prédominant cependant d'un côté avec asymétrie globale, et une résistance de l'épisode dépressif.

#### **Figure 1 : Risque de maladie de Parkinson chez les patients bipolaires**

##### Pathogénie et physiopathologie

Plusieurs auteurs ont estimé que le trouble bipolaire est un facteur de risque intrinsèque de la maladie de Parkinson (9). Parallèlement, la dépression est un facteur de risque connu de développer une maladie neuro-dégénérative (12) tandis que le nombre d'épisodes dépressifs mixtes ou maniaques joue un rôle déterminant dans la dégradation cognitive progressive et morphologique des patients bipolaires (13) ; L'hypothèse prédominante reste l'hypothèse dopaminergique par altération des voies dopaminergiques nigrostriées et mésolimbiques qui sont downrégulées pendant la phase dépressive avec baisse de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques puis compensées par uprégulation pendant la phase maniaque. Globalement, cela peut conduire à une réduction de l'activité dopaminergique conduisant aux symptômes extrapyramidaux et reflétant les variations thymiques observées en ON/OFF (12). « Un argument en faveur de cette hypothèse est l'amélioration des symptômes moteurs en phase maniaque et sous traitement dopaminergique », remarque Dominique Drapier. D'autres pistes ont également été évoquées, notamment l'altération des voies sérotoninergiques et glutamatergiques classiquement décrites dans les dépressions bipolaires (14) ainsi que pour certains symptômes moteurs (tremblements) et non moteurs (troubles de l'humeur) de la maladie de Parkinson (15). La piste inflammatoire est une autre piste car on observe une augmentation du TNF-alpha et des IL-6 dans les dépressions et les manies et parce qu'une inflammation chronique est un facteur contributif significatif de perte de la substance noire chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Quant à la piste génétique... Enfin, l'hypothèse de l'iatrogénie ne peut être exclue. Le syndrome extra-pyramidal post-neuroleptique est en effet fréquent mais régresse la plupart du temps en 6 mois à l'arrêt du traitement. Cependant, dans 30% des cas, il ne régresse pas, ce qui pourrait correspondre à une susceptibilité génétique à développer un Parkinson par mort cellulaire post-lésionnelle sous traitement plutôt qu'un Parkinson tardif (17). D'autres traitements ont été incriminés : le valproate et le lithium notamment, voire certains antidépresseurs mais de manière moins importante. Pour l'expliquer, les experts évoquent un blocage post-synaptique des récepteurs D2, avec prédisposition génétique de telle sorte que l'hypodopaminergie en elle-même pourrait contribuer à la neurogénérescence (17).

##### Que retenir ?

Il existe de fortes associations entre troubles bipolaires, dépression et maladie de Parkinson. Les liens sont complexes et bidirectionnels et ne se résument pas à l'iatrogénie classique post-neuroleptique. Le DaTSCAN est particulièrement indiqué, surtout lorsqu'il y a tendance à l'unilatéralisation des symptômes moteurs, dès qu'il y a suspicion de maladie de Parkinson chez un patient présentant des troubles de l'humeur.

##### **Quand le patient Parkinsonien rêve éveillé (18)**



Si la maladie de Parkinson est d'abord un trouble qui atteint le système moteur, elle est cependant souvent accompagnée de troubles du psychisme : anxiété (40% des cas environ), dépression (40%), fatigue (50%), somnolence (30%), hallucinations, trouble du contrôle des impulsions et troubles de l'attention, en plus des troubles végétatifs (constipation, hypersudation, troubles urinaires, troubles érectiles, ...), des troubles du sommeil et de la fatigue.

Les hallucinations peuvent être visuelles, auditives, tactiles ou olfactives et être accompagnées d'idées délirantes, tandis qu'on peut noter également la présence de symptômes mineurs tels que des illusions visuelles, des sensations de présence, des hallucinations de passage et des troubles de l'identification, tous symptômes qui ont été regroupés sous l'appellation de psychose associée au Parkinson, à la condition d'être présente depuis au moins un mois, et après exclusion de la maladie à corps de Lewy diffus. Ces troubles peuvent apparaître avec ou sans adhésion du patient à ses hallucinations, avec ou sans troubles cognitifs majeurs, avec ou sans traitement antiparkinsonien.

### Phénomènes hallucinatoires mineurs

Ces phénomènes se présentent sous forme d'illusions visuelles ou altérations de l'interprétation d'un stimulus sensoriel réel (19), parfois simples (avec modification de la couleur ou métachromatopsie, modification de la texture ou dysmorphopsie, modification de la vitesse de déplacement ou kinétopsie, présence d'images multiples ou polyopie), et plus souvent complexes (vision d'un objet au sein d'un objet inanimé : un visage dans une pierre par exemple)(Figure 2)(20).

**Figure 2 : Représentation graphique artistique d'une illusion visuelle complexe (©20)**

Ils peuvent aussi prendre la forme d'une hallucination de passage ou passage furtif d'une personne ou d'un animal, identifié ou non, en périphérie du champ visuel (16 à 46% des patients)(21); ou encore de l'impression forte de présence d'une personne, identifiée ou non (syndrome de l'ange gardien), sans éléments sensoriels externes, à côté ou derrière le patient (22)(25 à 33% des cas).

Quant aux hallucinations, elles sont souvent complexes, bien formées, récurrentes, stéréotypées se superposant au réel, et de durée brève. Visuelles, elles sont fréquentes (30 à 70%), contrairement aux hallucinations auditives (10% des cas) qui peuvent être isolées ou associées aux hallucinations visuelles et souvent mal distinguées (souffles, musiques, voix chuchotées). Quelles que soient les hallucinations, elles ont une prédominance vespérale ou nocturne (lorsque les stimuli extérieurs sont réduits), avec parfois, mais de manière fluctuante, une interprétation critique du patient qui peut en sourire et un retentissement variable sur sa qualité de vue, tout en étant souvent bien tolérées par le patient (surtout lorsqu'elles sont critiquées) mais pas par l'entourage (22,23)(Figure 3).

**Figure 3 : Spectre des hallucinations de la maladie de Parkinson (©Ffytche D, et al. Nat Rev Neurol. 2017 Feb;13(2):81-95).**

### Idées délirantes

Présentes dans 7% des cas environ (22), elles ont souvent une connotation négative centrée sur le patient (persécution, jalousie, vol, abandon, infestation) et fréquemment associées à des hallucinations et plus rarement à des troubles de l'humeur. Il existe parfois aussi des troubles de l'identification (plus spécifiques de la maladie à corps de Lewy diffus), avec surtout les syndromes de Capgras (où le patient a le sentiment que son conjoint a été remplacé par un sosie) ou de Fregoli (sensation de persécution par une



autre personne, qu'il s'imagine déguisée et changeant régulièrement d'apparence)(24). Ces troubles sont très souvent associés à une démence et à des hallucinations. Ils sont probablement assez fréquents, et souvent sous-diagnostiqués (24).

#### Comment faire le diagnostic ?

Ces troubles, rapportés spontanément dans une minorité de cas (10 à 20%) doivent être recherchés, soit avec des échelles grossières telles que le MDS-UPDRS ou le Non-motor symptoms questionnaire (NMS-quest). Les échelles psychiatriques sont par contre peu adaptées (25), sauf peut-être pour le (e)SAPS-PD ([enhanced] Scale for the Assessment of Positive Symptoms)(26).

La prévalence ponctuelle de ces troubles est très variable en fonction des critères retenus (13-75%) tandis que la prévalence vie entière atteint 50 à 80% et augmente avec le temps, du moins au cours des 10 premières années, suivies par une phase de plateau (27), beaucoup plus fréquente en cas de maladie de Parkinson à début tardif (54% contre 22% en cas de début précoce). Les phénomènes mineurs ne sont par ailleurs pas traités chez 42% des patients, probablement parce qu'ils dérangent peu le patient qui n'en parle pas (28), mais aussi parce que les symptômes hallucinatoires visuels sont multiples et peuvent conduire à d'autres diagnostics (**Figure 4**)(19).

**Figure 4 : Fréquence des illusions et hallucinations visuelles dans la maladie de Parkinson (adapté de 19)**

#### Évolution et pronostic des troubles psychotiques

L'évolution classique de la maladie passe de l'absence de symptômes psychotiques à la présence de symptômes psychotiques mineurs (qui peuvent cependant apparaître *de novo* et pendant la phase prodromique)(28), avant une transition non systématique (29) vers des hallucinations critiquées dans un premier temps avant de passer après un délai médian de 12 mois à des hallucinations non critiquées et des idées délirantes (22). Quoi qu'il en soit, l'apparition d'hallucinations au cours de la maladie de Parkinson est un facteur prédictif indépendant d'une démence ou d'une institutionnalisation (30) et d'une augmentation de la mortalité (HR=1,5-3,9)(**Figure 5**)(31).

**Figure 5 : Évolution de la mortalité en fonction de la présence ou de l'absence de symptômes psychotiques (adapté de 31)**

Elles sont une étape clé et un marqueur du stade terminal (30) avec une cascade qui passe ensuite par la démence, les chutes fréquentes et l'institutionnalisation (**Figure 6**)(31). Ces hallucinations surviennent en moyenne 6 ans avant le décès, quel que soit l'âge de décès.

**Figure 6 : Étapes de l'évolution de la maladie pour les cinq groupes d'âge au décès, alignés sur le moment du décès. Chutes régulières = pointillés fins; institutionnalisation = lignes grasses; déficience cognitive = ligne simple; hallucinations visuelles = pointillés gras (adapté de 31)**

Ces hallucinations ont des facteurs de risque pharmacologiques et intrinsèques. Sur le plan pharmacologique, le traitement dopaminergique, y compris la L-DOPA (surtout à haute dose), est classiquement incriminé (avec régression des symptômes en cas de diminution de la dose)(23), avec une fréquence accrue sous agonistes dopaminergiques (RR=5,3 versus placebo et 2,2 versus L-DOPA), quelle qu'en soit la dose (32). Sur le plan intrinsèque, on recense pour facteurs de risque la génétique, avec en particulier les mutations du gène de la glucosécérébrosidase ou de l'APO E4, la durée d'évolution de la maladie, l'âge, la présence de troubles visuels, la sévérité des symptômes moteurs ou des



troubles cognitifs majeurs, la présence de symptômes dépressifs ou anxieux ou d'un trouble du sommeil, et la dysautonomie (33).

#### Physiopathologie et prise en charge

Les images morphométriques ont permis de constater des zones d'atrophie de la substance grise des voies visuelles, de l'hippocampe et de certaines zones cholinergiques, même lorsque la pathologie se limite aux illusions visuelles. Quant à l'anatomopathologie, elle a pu montrer une densité plus élevée de corps de Lewy dans certaines régions limbiques, visuelles et exécutives ainsi qu'une copathologie amyloïde (33), tandis qu'au niveau neurochimique, plusieurs systèmes sont impliqués avec une hyperstimulation dopaminergique mésocorticolimbique, un déficit cholinergique cortical, notamment occipital, un déséquilibre monoaminergique/cholinergique et un déficit en GABA (34).

Lorsque les illusions et/ou hallucinations sont bien tolérées, il faut informer le patient et l'aidant des tenants et aboutissants, et réévaluer le traitement. Il faudra également identifier une dépression éventuelle, évaluer la cognition, la vision, le sommeil et promouvoir les stratégies de coping (allumer la lumière par exemple)(22,23). Si ces hallucinations entraînent de l'anxiété et des troubles comportementaux, il faudra réduire le traitement et en cas de troubles cognitifs, administrer de la rivastigmine, voire la clozapine en cas de persistance des symptômes (22). La prise en charge sera idéalement multidisciplinaire (35) tout en cherchant les facteurs aggravants et en 'nettoyant' les traitements en commençant par les anticholinergiques, puis l'amantadine, les IMAO, les agonistes dopaminergiques, les ICOMT et, en dernière intention, la L-DOPA. En cas d'échec ou de mise en danger du patient, la clozapine sera proposée après un ECG initial de surveillance en débutant à la dose de 12,5 mg augmentée par palier hebdomadaire jusqu'à la dose maximale de 75 mg en surveillant la pression artérielle (36). Rapidement efficace et sur le long terme (un peu moins sur les troubles cognitifs), elle peut cependant être remplacée par la quétiapine, les autres antipsychotiques étant contre-indiqués car ils augmentent la mortalité (37). Autorisée par la FDA mais pas reconnue dans de nombreux pays européens bien que recommandée par la Movement Disorders Society (39), la pimavansérine, un agoniste inverse de la 5-HT<sub>2A</sub> est efficace et bien tolérée (moins cependant que la clozapine selon une méta-analyse), à condition de surveiller l'espace QT (38).

Ces traitements seront accompagnés d'une psychothérapie ou inclus dans un programme psycho-éducatif (40). La thérapie de réminiscence, la musicothérapie (40) et l'électroconvulsivothérapie ont également montré des résultats intéressants (41).

#### **Jeu, sexe et achats compulsifs : les troubles du comportement induit par la maladie de Parkinson (42)**

Les patients Parkinsoniens présentent souvent des comportements qui posent question(s), comportements que Mathieu Lacambre (Montpellier) considère comme des troubles du contrôle des impulsions plutôt que comme des addictions, car les patients ne sont pas envahis par des idées obsédantes et parce qu'aucun craving n'apparaît lorsque l'ajustement du traitement fait disparaître le comportement 'délictueux'. Cela dit, il faut se rappeler que ces troubles (jeu pathologique, libido augmentée, hypersexualité, dépenses et achats compulsifs, crises de boulimie ou hyperphagie compulsive) sont deux fois plus fréquents chez le patient souffrant de maladie de Parkinson que dans la population générale, surtout lorsqu'ils sont traités par des agonistes dopaminergiques ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la levodopa. « Mais on ne trouve que ce qu'on cherche, souligne Mathieu Lacambre, ce qui signifie qu'il faut interroger l'entourage, et savoir que ces troubles sont rarement isolés : lorsqu'on en découvre un, il faut chercher les autres... On sait aussi que ces troubles font souvent référence à des attitudes



*hédoniques ou idiosyncrasiques antérieures. Enfin, il faut savoir que, contrairement à ce que l'on rencontre dans les addictions, ces comportements ne visent pas à soulager un malaise intérieur, même si l'on note souvent de la culpabilité. »* Si le jeu, le sexe, les écrans, les achats compulsifs ou la nourriture sont de grands classiques des troubles de contrôle des impulsions que l'on rencontre chez le patient Parkinsonien, le punding (ou comportement répété, stéréotypé, sans but précis, qui occupe la vie du sujet et très bien toléré par le patient tout en étant un peu genré ou orienté culturellement : les hommes font du bricolage, les femmes le ménage, les musulmans épellent le coran) est une addiction tout à fait spécifique de la maladie, au même titre que le syndrome de dysfonctionnement dopaminergique.

Concernant le sexe, on sait que les médicaments qui stimulent l'activation de la dopamine hypothalamique, essentiellement les agonistes dopaminergiques, ou qui émoussent la libération d'endocannabinoïdes ou de sérotonine et/ou la liaison postsynaptique stimulent le désir sexuel chez les animaux et les humains (43).

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce phénomène, le plus plausible étant celui de modifications synaptiques au niveau des systèmes dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticaux.

Parmi les facteurs de risque reconnus, outre les agonistes dopaminergiques, surtout à haute dose, on retrouve :

- Les traits de personnalité : recherche de sensations nouvelles, impulsivité, personnalité obsessionnelle-compulsive,
- Certains symptômes psychiatriques : dépression, anxiété, agitation, irritabilité, alexithymie,
- Des antécédents personnels de tabagisme, d'abus d'alcool ou de substances,
- Des antécédents familiaux d'alcoolisme ou de drogues,
- Une prédisposition génétique : DRD3, GRIN2B, HTR2A,
- Une atteinte du système dopaminergique : faible taux de transporteurs de la dopamine dans le striatum ventral,
- Certaines caractéristiques cliniques : début précoce de la maladie, sexe masculin.

Ce risque peut être atténué lorsqu'on surveille de près la cognition, l'humeur et le comportement et en cas de nécessité en adaptant le traitement ou en donnant un traitement adjuvant de l'addiction et, souvent, en recourant à des mesures de protection (interdiction des casinos, ...).

1. Poewe W, Seppi K, Tanner C, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013.
2. Drapier D. Les tremblements de l'humeur. L'Encéphale 2023.
3. Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. Lancet Neurol. 2015 Jan;14(1):57-64.
4. Lemke M. Depressive symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2008 Apr;15 Suppl 1:21-5.
5. Lee A, Gilbert R. Epidemiology of Parkinson Disease. Neurol Clin. 2016 Nov;34(4):955-965.
6. Racette B, Hartlein J, Hershey T, et al. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Fall;14(4):438-42.
7. Bacciardi S, Elefante C, Brancati G, et al. Bipolar Spectrum disorders in Parkinson's disease: a systematic evaluation. CNS Spectr. 2022 Jun;27(3):355-361.
8. Onofrij M, Di Iorio A, Carrarini C, et al. Preexisting Bipolar Disorder Influences the Subsequent Phenotype of Parkinson's Disease. Mov Disord. 2021 Dec;36(12):2840-2852.
9. Faustino P, Duarte G, Chendo I, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2020 Feb 1;77(2):192-198.
10. Huang M, Cheng C, Huang K, et al. Bipolar disorder and risk of Parkinson disease: A nationwide longitudinal study. Neurology. 2019 Jun 11;92(24):e2735-e2742.
11. Erro R, Landolfi A, D'Agostino G, et al. Bipolar Disorder and Parkinson's Disease: A 123I-Ioflupane Dopamine Transporter SPECT Study. Front Neurol. 2021 Apr 13;12:652375.
12. Corrêa-Velloso J, Gonçalves M, Naaldijk Y, et al. Pathophysiology in the comorbidity of Bipolar Disorder and Alzheimer's Disease: pharmacological and stem cell approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jan 3;80(Pt A):34-53.
13. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. J Clin Invest. 2005 Jun;115(6):1449-57.



14. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Sep;73(9):526-540.
15. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):364-76.
17. Erro R, Bhatia K, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis? *Mov Disord*. 2015 May;30(6):780-5.
18. Thiriez C. Maladie de Parkinson : hallucinations et délire. *Congrès l'Encéphale* 2023.
19. Sasaki C, Yokoi K, Takahashi H, et al. Visual illusions in Parkinson's disease: an interview survey of symptomatology. *Psychogeriatrics*. 2022 Jan;22(1):38-48.
20. Ebersbach G. An artist's view of drug-induced hallucinosis. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):833-4.
21. Wood R, Hopkins S, Moodley K, Chan D. Fifty Percent Prevalence of Extracampine Hallucinations in Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol*. 2015 Dec 21;6:263.
22. Fénelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, et al. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Nov;82(11):1219-24.
23. Diederich N, Fénelon G, Stebbins G, Goetz C. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jun;5(6):331-42.
24. Pagonabarraga J, Llebaria G, García-Sánchez C, et al. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):443-8.
25. Zhang S, Ma Y. Emerging role of psychosis in Parkinson's disease: From clinical relevance to molecular mechanisms. *World J Psychiatry*. 2022 Sep 19;12(9):1127-1140.
26. Kulick C, Montgomery K, Nirenberg M. Comprehensive identification of delusions and olfactory, tactile, gustatory, and minor hallucinations in Parkinson's disease psychosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Sep;54:40-45.
27. Forsaa E, Larsen J, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):996-1001.
28. Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016 Jan;31(1):45-52.
29. Beze S, Castellani L, Pereira B, et al. Two-year longitudinal follow-up of visual illusions and hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2022 Aug;269(8):4546-4554.
30. Bjørnstad A, Pedersen K, Tysnes O, Alves G. Clinical milestones in Parkinson's disease: A 7-year population-based incident cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Sep;42:28-33.
31. Gonzalez M, Dalen I, Maple-Grødem J, et al. Parkinson's disease clinical milestones and mortality. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022 May 12;8(1):58.
32. Stowe R, Ives N, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006564.
33. Ffytche D, Pereira J, Ballard C, et al. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):325-331.
34. Factor S, McDonald W, Goldstein F. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease-related psychosis. *Eur J Neurol*. 2017 Oct;24(10):1244-1254.
35. Martínez-Ramírez D, Okun MS, Joffe M. Parkinson's disease psychosis: therapy tips and the importance of communication between neurologists and psychiatrists. *Neurodegener Dis Manag*. 2016 Aug;6(4):319-30.
36. Wagner E, Sifakis S, Fernando P, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021 Sep 22;11(1):487.
37. Weintraub D, Chiang C, Kim H, et al. Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2016 May 1;73(5):535-41.
38. Mansuri Z, Reddy A, Vadukapuram R, et al. Pimavanserin in the Treatment of Parkinson's Disease Psychosis: Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Clinical Trials. *Innov Clin Neurosci*. 2022 Jan-Mar;19(1-3):46-51.
39. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17.
40. Tatiana-Danai D, John P, Anastasia K, et al. Non-Pharmacological Interventions for the Hallucinations in Patients with Dementia. A Cross-Over Randomized Controlled Trial. *J Clin Cases Rep*. 2022;5(4):139-148. ub 2022 Jan 31. PMID: 36061372; PMCID: PMC9438432.
41. Takamiya A, Seki M, Kudo S, et al. Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):50-58.
42. Lacambre M. Addictions comportementales. *Encéphale* 2023.
43. Pfaus J. Pathways of sexual desire. *J Sex Med*. 2009 Jun;6(6):1506-1533.