

MANAGEMENT DES PSYCHOTROPES

Les psychotropes occupent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des pathologies neuro-psychiatriques du sujet âgé.

Ils sont utilisés dans de nombreuses situations cliniques, mais leur prescription reste hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans de nombreuses situations. Des études suggèrent un mésusage dans certains cadres nosologiques (1, 2), et nombre d'entre eux sont inscrits dans les listes des médicaments potentiellement inappropriés (3, 4, 5).

Leurs effets indésirables sont fréquents et parfois sévères tel que le déclin cognitif, les chutes, les fractures et peuvent être responsables d'un excès de mortalité.

Ainsi, l'évaluation du rapport bénéfice-risque est primordiale. Elle doit se faire à la lumière des comorbidités, des co-prescriptions ainsi que des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques rencontrées chez le sujet.

Avant toute prescription ou renouvellement de prescription de psychotrope, il est essentiel de mener un interrogatoire et un examen clinique minutieux afin de ne pas méconnaître une pathologie organique ou un évènement iatrogène. On conseille de :

- Récupérer toutes les ordonnances (s'il existe plusieurs prescripteurs) ;
- Établir un historique de ces prescriptions ;
- Étudier les posologies et les durées d'exposition ;
- Rechercher une automédication, un mésusage/abus/dépendance des médicaments, ainsi qu'une consommation d'alcool ou d'autres substances psychoactives (6).

Un bilan pré-thérapeutique s'impose dans la plupart des situations et sera détaillé dans chaque rubrique de cet article (6).

L'ensemble de ces informations permet au praticien d'établir une prescription la plus précise et la plus sécuritaire possible, pour permettre un traitement individualisé.

Les interventions non médicamenteuses constituent toujours le traitement de première intention, au sein d'une prise en charge globale et bien souvent pluridisciplinaire (intégrant la correction des déficits sensoriels, le soutien nutritionnel, l'hygiène du sommeil, l'activité physique, la psychothérapie, etc.) (7, 8).

Cette fiche pratique vous propose un descriptif non exhaustif des différentes classes pharmacologiques existantes, ainsi qu'une aide à la prescription des principales molécules, dans des situations classiques ou plus rares.

Les antidépresseurs

Dans quelles situations les utiliser ?

- Épisode dépressif caractérisé, au stade modéré à sévère (9).
- Trouble panique, avec ou sans agoraphobie (10).
- Trouble anxieux généralisé.
- État délirant dans la démence : efficacité suggérée du Citalopram (11).
- État d'agitation dans la démence (12).

Deux indications discutables/controversées car sans efficacité prouvée :

- ➔ État dépressif associé à une démence (13).
- ➔ Apathie dans la démence : absence d'efficacité prouvée et risque d'aggravation de l'apathie (14).

Effets indésirables et contre-indications

Il est essentiel de bien connaître le profil de tolérance des principales molécules car elles présentent de nombreux et fréquents effets indésirables (15, 16) :

- Hyponatrémie, dont syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
- Troubles du rythme cardiaque et allongement de l'espace QT.
- AVC ischémique, hémorragie intra-cérébrale.
- HTA, hypotension orthostatique.
- Effets anticholinergiques.
- Saignements.

À cela s'ajoute un risque élevé d'interaction médicamenteuse, et ce avec de nombreuses classes pharmacologiques : anti-arythmiques, neuroleptiques, anti-histaminiques, autres antidépresseurs, antibiotiques, etc. Citons quelques-unes des molécules fréquemment rencontrées en milieu gériatrique : Coumadine, Tramadol, Fentanyl, Sotalol, Amiodarone, Hydroxyzine...

Les contre-indications et les mises en garde sont également fréquentes (insuffisances rénale et hépatique, allongement du QT acquis/congénital, association avec certaines molécules...).

Il est donc impératif de vérifier les résumés et caractéristiques des produits.

Management (introduction – posologie – réévaluation – arrêt)

On rappelle qu'un traitement antidépresseur doit toujours être associé à une prise en charge non médicamenteuse (psychothérapies interpersonnelles, thérapies cognitivo-comportementales, électro-convulsivothérapie...). Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) constituent un guide précieux (9).

Un examen somatique et une évaluation cognitive doivent être réalisés avant et pendant le traitement.

Un bilan paraclinique pré-thérapeutique est conseillé : natrémie, kaliémie, magnésémie, hémoglobine, fonctions rénale et hépatique ; électrocardiogramme (6, 17).

La titration est de rigueur jusqu'à obtention d'une posologie minimale efficace.

L'échec du traitement s'envisage au bout de 6 à 12 semaines. Dans ce cas, il est judicieux de vérifier l'observance (éventuellement par le dosage du taux plasmatique), et de rechercher des effets secondaires avant de majorer la dose ou de changer de molécule (6). Le dosage du médicament doit se faire juste avant la prise (taux « résiduel »), ce qui reste difficile pour les traitements administrés le soir.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance doit être régulière et le praticien doit toujours rechercher un diagnostic différentiel (apathie dans la démence, dépression résistante, etc.).

En effet, des études décrivent une surconsommation dans la population des sujets atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (MAMA) par rapport aux sujets du même âge (18), suggérant des prescriptions potentiellement inappropriées (13, 19).

Le suivi biologique doit comporter un ionogramme et une NFS régulièrement, l'espacement des contrôles est à la libre-appréciation du praticien, selon les facteurs de risque du patient. Un ECG est recommandé en cas de modification de la posologie.

La durée théorique du traitement est de 6 à 12 mois après rémission (pour un premier et second épisode), afin d'éviter la rechute (9). Certaines publications proposent de maintenir le traitement pendant 2 ans (20).

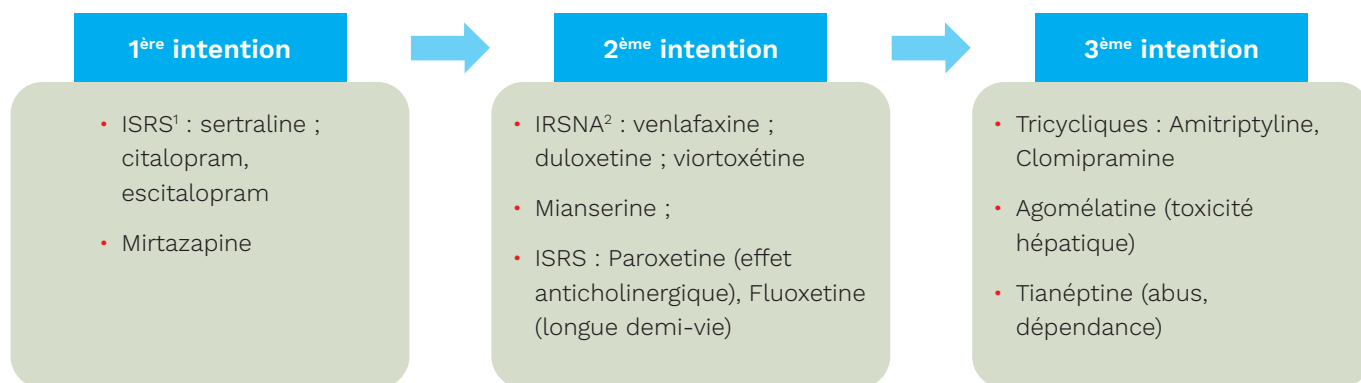
L'arrêt s'effectue progressivement, idéalement sur plusieurs semaines, afin d'éviter un syndrome de sevrage.

L'usage de 2 antidépresseurs simultanément n'est pas recommandé (interactions médicamenteuses avec risque accru de syndrome sérotoninergique).

La co-prescription d'une benzodiazépine (à courte demi-vie) ou d'un neuroleptique peut s'effectuer uniquement en cas de symptomatologie anxieuse ou psychotique importante, et pour une durée n'excédant pas 2 semaines.

Quelles molécules préférer ?

Les profils d'efficacité semblent comparables entre les différentes classes, mais les profils de tolérance sont différents. Ainsi, le choix thérapeutique résulte systématiquement de l'évaluation des comorbidités et des interactions médicamenteuses possibles/évitables.



1 : ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

2 : IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

Quelles molécules éviter ?

Les Tricycliques et les IMAO (Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase) présentent le profil de tolérance le moins bon.

Les IMAO (Moclobémide...), doivent être utilisés en ultime recours, et uniquement après un avis spécialisé.

Quelques particularités

- La Sertraline semble intéressante pour traiter les affects dépressifs dans la maladie d'Alzheimer (21).
- La Miansérine et la Mirtazapine ont un effet hypnotique/sédatif (15).
- La Mirtazapine a un effet orexigène et favorise la prise de poids (15).
- Le Citalopram (10-20 mg) présente une efficacité suggérée dans les états délirants dans la démence (11).
- L'Escitalopram (5-10 mg) a obtenu une AMM dans le trouble anxieux généralisé.

- La Duloxetine a montré une efficacité sur les douleurs neuropathiques (15).
- L'Escitalopram et le Citalopram sont disponibles sous forme buvable, la Mirtazapine sous forme orodispersible.
- Les Tricycliques sont contre-indiqués en cas de troubles cognitifs avérés en raison de leurs effets anticholinergiques.

Perspectives

- ➔ D'après une récente étude, seulement 15 % des participants aux essais cliniques seraient de « bons » répondeurs à un antidépresseur, comparativement au placebo. Il est suggéré de mieux appréhender les profils bio-pharmacologiques des patients afin de mieux choisir la molécule (22).
- ➔ Des études chez l'adulte jeune évaluent des molécules comme la kétamine ou la psilocybine (23, 24).

Les neuroleptiques ou antipsychotiques

Dans les troubles neurocognitifs majeurs, la HAS réserve l'utilisation des neuroleptiques aux états délirants sévères ou fréquents, qui ont un impact grave sur l'état fonctionnel ou psychique du patient, ou qui sont responsables d'une dangerosité accrue ou imminente. Ils sont assez largement prescrits dans le cadre des symptômes psycho-comportementaux (SPCD) perturbateurs (agitation, délire, hallucinations, agressivité).

Leur introduction doit se faire en seconde intention, après une prise en charge non médicamenteuse (25, 26).

Dans quelles situations les utiliser ?

- SPCD perturbateurs secondaires à un état démentiel responsables d'une dangerosité accrue ou imminente.
- État psychotique vieillissant.
- Mélancolie délirante (en association avec le traitement de la dépression).
- Trouble bipolaire (pour les antipsychotiques de 2^{ème} génération).

Effets indésirables (27, 28)

Ils sont fréquents, parfois graves.

Mortalité accrue
Hospitalisations

Abaisse le seuil
épileptogène

Chutes et chutes
graves

Déclin cognitif

AVC

Syndrome
extrapyramidal

Hypotension
orthostatique

Effets anticholi-
nergiques

Troubles de la
dégglutition

Syndrome
métabolique

Management (introduction – posologie – réévaluation – arrêt) (25, 29, 30)

Le bilan pré-thérapeutique conseillé comprend une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires (exploration des anomalies lipidiques, glycémie à jeun), un ionogramme, une évaluation de la fonction rénale et hépatique, une NFS et un électrocardiogramme.

La dose initiale est inférieure à celle de l'adulte plus jeune.

On effectuera une titration avec augmentation progressive de la dose.

La réévaluation doit être fréquente (au moins hebdomadaire).

Le traitement doit être stoppé ou diminué en cas d'effet indésirable.

En cas d'inefficacité au bout de 4 semaines, le traitement restera inefficace, et il convient de l'arrêter.

En cas d'efficacité, la durée théorique est de 6 à 12 semaines, au terme desquels un arrêt devra être réalisé, malgré le risque de rechute. On renforcera par ailleurs la prise en charge non médicamenteuse (thérapie méditées par l'animal, la musique, formation des aidants formels et informels, etc.).

L'adjonction temporaire, durant 2 à 4 mois, d'un antidépresseur ISRS peut aider à éviter la rechute et permettre l'arrêt de l'antipsychotique (31).

L'arrêt ne nécessite pas de modalités particulières (pas de paliers décroissants) mais en cas d'imprégnation depuis plusieurs mois, il est recommandé de ne pas arrêter le traitement brutalement.

À noter que les anticholinergiques ne sont pas conseillés dans la lutte contre les syndromes extrapyramidaux iatrogènes car ils présentent un rapport bénéfice-risque négatif (confusion, dégradation cognitive...).

Quelles molécules préférer ?

Le choix doit tenir compte de la présentation clinique/syndromique, de la sévérité et du retentissement du symptôme productif, de la galénique disponible (forme buvable, orodispersible, injectable) et des possibilités d'administration.

Les neuroleptiques d'action retardée (NAP) ne sont pas recommandés (29).

En première intention, préférer les neuroleptiques atypiques dits de deuxième génération :

- Risperidone : 0.25 mg puis augmentation par palier de 0.25 mg. Dose maximale théorique 1 mg x2/j – forme buvable et orodispersible disponibles.
- Olanzapine : 2,5 à 7.5 mg/j - forme orodispersible disponible.
- Aripiprazole : 1 jusqu'à 10 mg/j, forme buvable disponible.
- Quétiapine : 50 à 300 mg/j (Attention, les comprimés sont volumineux et non écrasables).

En deuxième intention :

- Clozapine : 12.5 à 50 mg/j. Primo-prescription hospitalière. Surveillance de la formule leucocytaire toutes les semaines pendant 18 semaines puis tous les mois toute la durée du traitement avec remise d'un carnet de suivi obligatoire pour la délivrance par la pharmacie. La surveillance est justifiée par un risque d'agranulocytose.

La Clozapine est indiquée en 1^{ère} intention dans la démence à corps de Lewy (DCL) et la démence parkinsonienne.

En troisième intention :

- Tiapride : 25 à 150 mg/j en 1 à 3 fois par jour. Proposé en 2009 par l'HAS pour le traitement des états psychotiques liés à la démence mais ce traitement n'a plus d'AMM dans cette indication depuis 2016. La forme buvable et son profil de tolérance correct chez le sujet âgé pourrait justifier son utilisation hors AMM.
- Halopéridol : 2 à 3 mg/j, forme buvable disponible. En cas de dangerosité importante. Effet très sédatif et risque de syndrome extra-pyramidal accru.

Perspectives

La Pimavanserine et le Méthylphénidate font l'objet de recherche, pour le traitement des symptômes productifs pour la Pimavanserine et de l'apathie dans la démence pour le Méthylphénidate (32, 33).

La recherche de traitement de fond de la MA reste à ce jour infructueuse, mais des essais de phases 2/3 sont en cours pour deux molécules (34).

Les benzodiazepines anxiolytiques

Cette classe pharmaceutique reste fréquemment prescrite (35), malgré les efforts des autorités sanitaires pour limiter le mésusage (36). La HAS a d'ailleurs produit de nombreuses recommandations et fiches mémo (37) afin de guider les prescripteurs.

Dans quelles situations les utiliser ?

- Les manifestations anxieuses aiguës.
- Les troubles anxieux (trouble anxieux généralisé, trouble panique avec ou sans agoraphobie, phobies spécifiques).

- Les manifestations anxieuses dans les maladies neuro-dégénérative (traitement de la crise).
- Ne seront pas traitées dans cet article les situations suivantes : sevrage alcoolique, épilepsie, sédation, intoxications à un psychostimulant, état d'agitation.

Effets indésirables (38)

Ils sont fréquents, parfois sévères.



* À noter que les réactions dites « paradoxales » (agitation, agressivité, passage à l'acte), sont très difficiles à caractériser et par conséquent, « peu fréquentes » (39).

Management (introduction – posologie – réévaluation – arrêt) (37)

Il est nécessaire de rechercher un état dépressif sous-jacent et une addiction. L'utilisation des benzodiazépines est à éviter au maximum chez des patients souffrant déjà d'addiction (toxique, médicamenteuse) en raison de leur risque de dépendance. Toute nouvelle prescription doit envisager l'arrêt. La durée de prescription doit être la plus courte possible. La durée maximale autorisée est de 12 semaines.

La dose la plus faible possible doit être recherchée. La cumulation de 2 benzodiazépines différentes n'est pas recommandée.

Le renouvellement systématique doit être évité. Il en va de même pour le report systématique vers un autre psychotrope.

Si la consommation est supérieure à 30 jours consécutifs, l'arrêt doit être progressif : généralement sur 4 à 10 semaines (40, 41).

Quelles molécules préférer ?

Les molécules à demi-vie courte sont préférées :

- Clotiazepam, 4h
- Oxazepam, 8h
- Alprazolam, 10-20h
- Lorazepam, 10-20h

Quelles molécules éviter ?

Les molécules à demi vie longue (20h ou plus) sont à éviter :

- Bromazepam, 20h
- Clobazam, 20h
- Diazepam, 40h
- Prazepam, 30-150 h
- Clorazepate, 30-150 h

Particularités

- Le Prazepam, Diazepam, Clonazepam sont disponibles sous forme buvable.
- Le Diazepam, Midazolam, Clonazepam sont disponibles sous forme injectable.
- Le Midazolam est à délivrance hospitalière uniquement (via une Hospitalisation à Domicile pour les patients à domicile ou en EHPAD non hospitalier).

Les Benzodiazépines hypnotiques

Depuis 2012, les autorités sanitaires françaises luttent contre le mésusage des benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés « Z », qui sont classées au plus bas niveau d'intérêt dans le traitement des troubles du sommeil.

En première intention, on insistera sur le rappel des règles d'hygiène du sommeil, et on proposera une thérapie cognitivo-comportementale.

Effets indésirables

Ce sont les mêmes que pour les benzodiazépines « anxiolytiques », auxquels on peut ajouter le risque de dépendance plus important.

Molécules disponibles

- Estazolam.
- Loprazolam.
- Lormétazépam.
- Nitrazepam.
- Zolpidem.
- Zopiclone.

Management

Comme pour les benzodiazépines anxiolytiques, il est recommandé de commencer le traitement à faible dose, pour une durée la plus courte possible (durée de prescription limitée à 28 jours), et d'éviter le renouvellement systématique.

En cas de prise supérieure à 28 jours consécutifs, l'arrêt doit être progressif (risque de rebond d'insomnie ou d'agitation).

La mélatonine

La mélatonine n'a pas apporté les preuves de son efficacité chez les sujets déments souffrant de troubles du sommeil (42).

Seule, elle n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le syndrome crépusculaire (*sundowning syndrome*) (43), mais elle a montré une amélioration du sommeil en cas d'association à de la lumbinothérapie (44).

La mélatonine reste possible dans les troubles du comportement en sommeil paradoxal dans la maladie à corps de Lewy ou dans la maladie de Parkinson. La molécule doit alors être prescrite en libération immédiate, par préparation magistrale, en augmentant par pallier de 2 à 3 mg toutes les 2 semaines. L'ordonnance doit mentionner « En l'absence d'équivalences thérapeutiques disponibles » (45).

On notera un profil de tolérance bien plus favorable que les antipsychotiques et les benzodiazépines.

Les thymorégulateurs (régulateurs de l'humeur)

Indication

La maladie bipolaire est l'unique indication. Le traitement a pour but de traiter l'épisode aigu (maniaque et/ou dépressif) et de prévenir les récurrences/récidives.

L'épisode maniaque est rare dans la population de plus de 65 ans (< 0.5 %) (46).

Quelles molécules préférer ? (47)

Malgré le défaut d'études randomisées dans la population âgée, les données disponibles décrivent un profil d'efficacité similaire entre le Lithium et le Valproate de sodium.

Les effets indésirables potentiels doivent donc guider le prescripteur.

La prescription doit être effectuée par un médecin avisé et formé à l'usage de ces thérapeutiques.

On peut formuler les conseils suivants :

1^{ère} intention : sels de lithium, valproate de sodium, valpromide, antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) en cas de phase maniaque délirante, sur avis spécialisé.

2^{ème} intention : Lamotrigine dans les formes à polarité dépressive ; associations lithium ou valproate de sodium + antipsychotiques atypiques.

3^{ème} intention : Carbamazépine (attention aux risques d'interactions médicamenteuses !).

Après traitement de la crise maniaque, le traitement d'entretien est maintenu pour une durée illimitée, quelle que soit la molécule choisie.

Particularités

Les sels de lithium et la Carbamazépine sont disponibles sous forme buvable.

La Lamotrigine existe sous forme orodispersible.

Cas particuliers du Lithium

Il constitue le traitement de 1^{ère} intention malgré un profil de tolérance qui nécessite une surveillance accrue.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et tous les états pouvant engendrer une augmentation de la lithémie : déplétion hydrosodée, déshydratation, etc.

Les autres contre-indications sont les troubles du rythme et l'allongement de l'intervalle QT.

Les effets secondaires sont nombreux, liés à une toxicité qui peut affecter plusieurs organes ou fonctions : confusion, tremblements, somnolence, insuffisance rénale aiguë, hypernatrémie, dysthyroïdies, troubles du rythme cardiaque, etc.

Le risque d'interaction médicamenteuse concerne les AINS, les corticoïdes, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, la carbamazépine, les neuroleptiques ou encore les ISRS.

Ainsi, le bilan pré-thérapeutique comprend un bilan sanguin et urinaire (formule sanguine, ionogramme, fonction rénale, TSH, calcémie, glycémie, protéinurie) ainsi qu'un électrocardiogramme.

La dose initiale et la dose d'entretien sont généralement plus faibles que chez l'adulte jeune.

Le taux plasmatique permet d'apprécier l'efficacité et la tolérance. Il doit être compris entre 0,5 et 0,8 mEq/L. Cette surveillance biologique est indispensable car elle prévient les surdosages.

La lithiémie érythrocytaire constitue un meilleur reflet de la concentration intra-cellulaire en lithium (0,2 à 0,4 mmol/l).

Il est conseillé de surveiller les paramètres biologiques du bilan pré-thérapeutique au moins deux fois par an.

Les signes de surdosage sont vomissements, diarrhées, confusion, tremblements, vertiges.

La prescription des thymorégulateurs doit être initiée et managée par un médecin connaissant ces molécules et leurs surveillances. En cas de doute, un avis spécialisé est fortement recommandé.

Conclusion

Il existe de nombreuses situations de prescriptions des psychotropes, notamment hors AMM, « justifiées » par la gravité des symptômes et leur retentissement sur le patient, son entourage ou ses aidants. Lorsque la prescription devient nécessaire, il convient de toujours respecter des principes de bonne pratique, à savoir l'évaluation du rapport bénéfice-risque, la titration du traitement jusqu'à obtenir la plus petite dose efficace, la surveillance régulière –pour ne pas dire fréquente– de l'efficacité et de la tolérance, et enfin de toujours programmer un arrêt de la molécule.

Effectuer des réévaluations systématiques de l'ordonnance afin de limiter le mésusage (exposition prolongée, posologie inadaptée, interactions médicamenteuses...) demeure la base d'une bonne pratique gériatrique car « **psychotropes un jour** » ne signifie pas forcément « **psychotropes toujours** » !

Dr Romain VAN OVERLOOP

Gériatre, praticien hospitalier

Centre Hospitalier Intercommunal Toulon - La Seyne-sur-mer

(romain.van-overloop@ch-toulon.fr)

Pour l'Association des Jeunes Gériatres

Références bibliographiques

- Hanlon, J.T., Wang, X., Castle, N.G., Stone, R.A., Handler, S.M., Semla, T.P., Pugh, M.J., Berlowitz, D.R. and Dysken, M.W. (2011), Potential Underuse, Overuse, and Inappropriate Use of Antidepressants in Older Veteran Nursing Home Residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59: 1412-1420. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03522.x>
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquin B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;67(11):1175-88. doi: 10.1007/s00228-011-1061-0. Epub 2011 May 17. PMID: 21584788.
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30693946.
- Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Jul;71(7):861-75. doi: 10.1007/s00228-015-1860-9. Epub 2015 May 14. PMID: 25967540; PMCID: PMC4464049.
- Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, de la Gastine B, Gautier S, Gonthier R, Gras V, Grau M, Noize P, Polard E, Rudelle K, Valnet-Rabier MB, Tannou T, Laroche ML. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;77(11):1713-1724. doi: 10.1007/s00228-021-03145-6. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115158.
- Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, Allaili N, Bellivier F, Bougerol T, Camus V, Doumy O, Dorey JM, Haesebaert F, Holtzmann J, Lançon C, Lefebvre M, Moliere F, Nieto I, Rabu C, Richieri R, Schmitt L, Stephan F, Vaiva G, Walter M, Leboyer M, El-Hage W, Aouizerate B, Haffen E, Llorca PM, Courtet P. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 2019 Jan 30;19(1):50. doi: 10.1186/s12888-019-2025-7. PMID: 30700272; PMCID: PMC6354367.

7. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG; Detroit Expert Panel on Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):762-9. doi: 10.1111/jgs.12730. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635665; PMCID: PMC4146407.
8. Saïd Tayaa, Gilles Berrut, Anne-Sophie Seigneurie, Cécile Hanon, Nathalie Lestrade, Frédéric Limosin, Nicolas Hoertel. Diagnostic et prise en charge de la dépression chez le sujet âgé. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement.* 2020;18(1):88-96. doi:10.1684/pnv.2019.0833
9. Haute autorité de santé. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recpmmandation pour la pratique clinique. Argumentaire scientifique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf
10. Maxime Pace, Mathilde Heckendorn, Bruno Aouizerate, Cécile Hanon, Anne-Sophie Seigneurie, Pierre Lavaud, Franz Hozer, Rachel Pascal De Raykeer, Christophe Guerin-Langlois, Lucile Cormier, Hélène Poncelin De Raucourt, Frédéric Limosin, Nicolas Hoertel. Prise en charge du trouble panique chez le sujet âgé. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement.* 2020;18(3):295-304. doi:10.1684/pnv.2020.0878
11. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, Makino KM, Newell JA, Devanand DP, Frangakis C, Munro CA, Mintzer JE, Pollock BG, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG, Porsteinsson AP; CitAD Research Group. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia: Evidence From the CitAD Study. *Am J Psychiatry.* 2016 May 1;173(5):473-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15020248. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27032628.
12. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG; CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Feb 19;311(7):682-91. doi: 10.1001/jama.2014.93. PMID: 24549548; PMCID: PMC4086818.
13. Mathilde Gourdon, Laurence Petit, Sandrine Delpierre, Mélanie Sebbagh-Eczet, Janina Estrada, Caroline Marquis, Agathe Raynaud-Simon, Dominique Bonnet-Zamponi. Excès de traitement par les antidépresseurs des sujets âgés atteints de maladie d'Alzheimer ou troubles apparentés dans le secteur ambulatoire. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement.* 2020;18(4):395-404. doi:10.1684/pnv.2020.0850
14. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012197. DOI: 10.1002/14651858.CD012197.pub2. Accessed 08 October 2022.
15. Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics.* 2014 Dec;14(4):261-8. doi: 10.1111/psyg.12057. PMID: 25495088.
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Informations sécurité patient. Citalopram ret Escitalopram : rappel sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Mai 2022. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt>
17. New Zealand Guidelines Group. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. An Evidence-based Best Practice Guideline. Published by New Zealand Guidelines Group; Wellington: 2008.
18. Breining A, Bonnet-Zamponi D, Zerah L, Micheneau C, Riolacci-Dhoyen N, Chan-Chee C, Deligne J, Harlin JM, Boddaert J, Verny M, Leperre-Desplanques A. Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 Jul;32(7):750-760. doi: 10.1002/gps.4517. Epub 2016 May 29. PMID: 27237864.
19. Guthrie B, Clark SA, McCowan C. The burden of psychotropic drug prescribing in people with dementia: a population database study. *Age Ageing.* 2010 Sep;39(5):637-42. doi: 10.1093/ageing/afq090. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625185.
20. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Butters MA, Stack JA, Schlernitzauer MA, Whyte EM, Gildengers A, Karp J, Lenze E, Szanto K, Bensasi S, Kupfer DJ. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med.* 2006 Mar 16;354(11):1130-8. doi: 10.1056/NEJMoa052619. PMID: 16540613.
21. Drye LT, Martin BK, Frangakis CE, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, et al. Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study 2 (DIADS-2)? *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:573-83.
22. Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ, Richardville K, Kalaria SN, Kirsch I. Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. *BMJ.* 2022 Aug 2;378:e067606. doi: 10.1136/bmj-2021-067606. PMID: 35918097; PMCID: PMC9344377.
23. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021 Jan 1;278:542-555. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071. Epub 2020 Sep 23. Erratum in: *J Affect Disord.* 2020 Nov 20;:: PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.
24. Cybin IRL Limited. A Study of a Psilocybin Analog (CYB003) in Participants With Major Depressive Disorder. [ClinicalTrials.gov identifier \(NCT number\): NCT05385783](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05385783)
25. Haute autorité de santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations de bonne pratique. Mai 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf

26. Watt JA, Thompson W, Marple R, Brown D, Liu B. Managing neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. *BMJ*. 2022 Jan 25;376:e069187. doi: 10.1136/bmj-2021-069187. PMID: 35078774.
27. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015 May;72(5):438-45. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018. PMID: 25786075; PMCID: PMC4439579.
28. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010 Apr 1;33(4):273-88. doi: 10.2165/11319120-000000000-00000. PMID: 20297860.
29. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, Lopez OL, Mahoney J, Pasic J, Tan ZS, Wills CD, Rhoads R, Yager J. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry*. 2016 May 1;173(5):543-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501. PMID: 27133416.
30. Sandra Abou Kassm, Wadih Naja, Nicolas Hoertel, Frédéric Limosin. Prise en charge pharmacologique des idées délirantes associées à un syndrome démentiel. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2019;17(3):317-326. doi:10.1684/pnv.2019.0813
31. Mathys M, Fang S, John J, Carter J. Antipsychotic discontinuation after the initiation of selective serotonin reuptake inhibitors therapy for the treatment of behavioral and psychological symptoms associated with dementia. *Ment Health Clin* 2018;8:122-6
32. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, Ballard C, Erten-Lyons D, Sultzer DL, Devanand DP, Weintraub D, McEvoy B, Youakim JM, Stankovic S, Foff EP. Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):309-319. doi: 10.1056/NEJMoa2034634. PMID: 34289275.
33. Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, Rosenberg PB, Herrmann N, van Dyck CH, Padala PR, Brawman-Mintzer O, Porsteinsson AP, Lerner AJ, Craft S, Levey AI, Burke W, Perin J, Shade D; ADMET 2 Research Group. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 Nov 1;78(11):1324-1332. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3356. PMID: 34570180; PMCID: PMC8477302.
34. Nicolas Villain. Actualités thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer : bientôt un traitement de fond ?. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2022;20(2):256-260. doi:10.1684/pnv.2022.1042
35. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, Limosin F, Zins M. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. *BMC Public Health*. 2019 May 14;19(1):566. doi: 10.1186/s12889-019-6933-8. PMID: 31088561; PMCID: PMC6518636.
36. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):177-86. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02831.x. Epub 2006 Dec 7. PMID: 17166186; PMCID: PMC2000580.
37. Haute autorité de santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété. Bon usage du médicament. Juin 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf
38. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Oct;18(10):89. doi: 10.1007/s11920-016-0727-9. PMID: 27549604.
39. Christine Champion, Teddy Novais, Jean-Michel Dorey, Pierre Krolak-Salmon, Alexis Lepetit. Réactions paradoxales aux benzodiazépines chez la personne âgée. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2021;19(3):305-312. doi:10.1684/pnv.2021.0958
40. Haute autorité de santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Synthèse des recommandations professionnelles. Octobre 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf
41. Haute autorité de santé. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Fiche Mémo. Juin 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf
42. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 16;11(11):CD009178. doi: 10.1002/14651858.CD009178.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 15;11:CD009178. PMID: 27851868; PMCID: PMC6464889.
43. Canevelli M, Valletta M, Trebbastoni A, Sarli G, D'Antonio F, Tariciotti L, de Lena C, Bruno G. Sundowning in Dementia: Clinical Relevance, Pathophysiological Determinants, and Therapeutic Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2016 Dec 27;3:73. doi: 10.3389/fmed.2016.00073. PMID: 28083535; PMCID: PMC5187352.
44. Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:297-309
45. Verny M, Blanc F. Maladie à corps de Lewy avec troubles neurocognitifs majeurs : le traitement selon la médecine basée sur les preuves et en pratique [Lewy body dementia: therapeutic propositions according to evidence based medicine and practice]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019 Jun 1;17(2):189-197. French. doi: 10.1684/pnv.2019.0803. PMID: 31162119.
46. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Pavia M, De Sarro G, Fagiolini A, Segura-Garcia C. Lithium in late-life mania: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Mar 9;13:755-766. doi: 10.2147/NDT.S126708. PMID: 28331326; PMCID: PMC5352229.
47. Chen P, Dols A, Rej S, Sajatovic M. Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Mania in Older-Age Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Aug;19(8):46. doi: 10.1007/s11920-017-0804-8. PMID: 28647815.