

Prise en soins de la schizophrénie chez la personne âgée

Nathalie Trachsel, Armin von Gunten

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avancé, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, Prilly, Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Care of the elderly schizophrenic patient

Despite the development of new aetiopathological models the treatment of late-life schizophrenia is still based essentially on antipsychotic medication. The absence of research specifically targeting late-life schizophrenics limits the value of recommendations on indication, dosage and treatment alternatives, particularly as the latter have scant regard for the age of schizophrenia onset (early, late, very late onset), for the various comorbidities and the polymedication so common in the elderly. The use of atypical neuroleptics at adapted doses should be combined with biopsychosocial care and treatment of psychiatric and somatic comorbidities. The choice of an adapted treatment is often conditioned, especially if early schizophrenia is considered, by many years of treatment and side effects which may limit compliance when the evolution itself has been unfavourable with persistent, sometimes handicapping residual symptoms. Moreover, schizophrenia is complicated by cognitive disorders for which the best therapeutic approach in the elderly remains uncertain.

Key words: late-onset schizophrenia; very late-onset schizophrenia; late-life schizophrenia

Introduction

Les épisodes psychotiques à l'âge avancé se répartissent en deux grandes catégories, ceux concomitant à une pathologie somatique et/ou toxique et ceux sans pathologie somatique et/ou toxique associée. Dans la première catégorie se trouvent l'état confusionnel aigu, les démences, les affections neurologiques comme les traumatismes crânio-cérébraux, les encéphalites, les affections métaboliques, les néoplasies et les intoxications médicamenteuses. Dans la deuxième catégorie, on trouve les schizophrénies vieillissantes, les schizophrénies tardives, les troubles schizo-affectifs, les délires tardifs, les épisodes dépressifs avec symptômes psychotiques et, enfin, les troubles bipolaires. Exclure ou traiter une cause somatique est donc essentiel chez le patient âgé avec un premier épisode psychotique [1].

L'apparition tardive de la schizophrénie est aujourd'hui admise alors que ce diagnostic était formellement exclu

Correspondence:

Nathalie Trachsel, MD
Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avancé
Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois et Université de Lausanne
Route du Mont
CH-1008 Prilly
Switzerland
nathalie.trachsel@vs.oai.ch

jusque dans le DSM-III. Et le débat sur le statut nosologique de la schizophrénie chez des patients qui avancent en âge continue. Bien que controversées, certaines autorités font aujourd'hui la distinction entre la schizophrénie à début précoce mais vieillissante et la schizophrénie à début tardif (late-onset schizophrenia) débutant, selon les auteurs, après 40 ou 45 ans (DSM-IV-R) [2], voire la schizophrénie à début très tardif (very late-onset schizophrenia-like psychosis [VLOSLP]) dont le début se situerait au-delà de 60 ans [2].

Ce tableau nosographique inachevé est illustré par la revue Cochrane sur la schizophrénie tardive publiée récemment [3]. En fait, sur 119 références, aucune ne remplissait les critères, certes, fort contraignants et quelque peu arbitraires, pour être prise en considération dans cette revue (>80% patients de plus de 65 ans dans l'étude, un diagnostic posé dans les cinq dernières années de schizophrénie ou de maladie ressemblant à la schizophrénie). Le caractère inachevé du tableau nosographique actuel est aussi reflété, sans surprise cette fois-ci, par la littérature limitée qui traite de la prise en soins des schizophrènes âgés.

Cet article propose une brève mise à jour de nos connaissances actuelles de la prise en charge de ces patients non sans revoir au préalable et de façon concise la prévalence, la clinique et l'étiopathogénie des schizophrénies de la personne âgée.

Les schizophrénies de la personne âgée

Prévalence

Le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans est en constante augmentation dans la population générale et a atteint 16,8% en Suisse en 2009. La prévalence des schizophrénies, sans distinction de l'âge de début de la maladie, se monte à 0,6% chez les sujets âgés de plus de 45 ans et à 0,1–0,5% chez ceux âgés de plus de 65 ans. 80% des malades vivent dans la communauté [4]. La forme tardive représenterait 23%, la forme à début très tardif 3% de toutes les schizophrénies [5]. Ces chiffres sont susceptibles d'être corrigés à l'avenir au fur et à mesure des adaptations des critères diagnostiques des schizophrénies de l'âge et de nouvelles connaissances.

Clinique

Le diagnostic de schizophrénie, y compris celui des formes tardives, repose sur les critères habituels du DSM-III-R qui

Tableau 1

Différences symptomatiques entre schizophrénies vieillissantes et schizophrénies tardives [7].

	Début précoce	Début tardif
Troubles formels de la pensée	+++	++
Absence de résonnance affective	+++	++
Hallucinations	++	+++
Symptômes négatifs	+++	++
Difficultés d'apprentissage	++	+
Capacités d'abstraction	++	+
Type paranoïde	++	+++
Type catatonique	++	+
Type indifférencié	++	+

exige une durée de l'affection d'au moins 6 mois, à moins qu'on lui préfère la définition de la CIM-10 qui considère une durée minimale d'un mois comme suffisante pour poser ce diagnostic. Le début des symptômes se situent *par définition* après l'âge de 40 ou 45 ans dans la schizophrénie tardive (DSM-IV-R) [2]. Dans les schizophrénies très tardives, dès l'âge de 60 ans, il existerait moins de trouble du cours de la pensée et d'absence de résonnance affective, mais la prévalence des hallucinations serait plus élevée, les symptômes négatifs moins graves et la symptomatologie plutôt de type paranoïde que catatonique ou indifférenciée. Comparés aux patients ayant une schizophrénie à début précoce, les schizophrènes tardifs ont eu souvent 1–2 partenaires, une réalisation professionnelle et ont pu s'intégrer socialement. Les patients âgés souffrant de schizophrénie sont plus isolés socialement que des patients du même âge souffrant de dépression [6].

D'aucuns ont tenté de décrire les différences symptomatiques entre schizophrénies vieillissantes et schizophrénies tardives ce qui reste toutefois sujet à controverse et susceptible d'évoluer en parallèle aux mises à jour de nos connaissances [7]. Ces différences sont résumées dans le tableau 1.

En parallèle à l'amélioration du traitement et la découverte des neuroleptiques, le taux de survie a augmenté même si, statistiquement, les patients schizophrènes vivent 15 ans de moins que la population générale, entre autre, en raison d'une prévalence de suicide élevée. Aux Etats-Unis, 4,9–13% des patients schizophrènes ou schizo-affectifs décèdent par suicide [8]. Les tentatives de suicide et les comportements suicidaires semblent plus fréquents chez les patients schizophrènes dans la quarantaine et chez les âgés en lien avec des symptômes dépressifs.

Comorbidités

Un épisode dépressif peut compliquer une schizophrénie ou se révéler à la fin d'une phase aiguë (dépression post-schizophrénique) et se confondre avec les symptômes négatifs de la maladie.

De nombreuses comorbidités somatiques apparaissent chez les patients schizophrènes surtout après des années d'évolution de la schizophrénie. Parmi les comorbidités les plus courantes, il faut citer le diabète non-insulino-requérant. La prévalence de l'intolérance au glucose de ré-

sistance à l'insuline et de diabète non insulino-requérant ainsi que l'histoire familiale de diabète est plus élevée chez les jeunes schizophrènes que dans la population générale [9]. Les schizophrènes âgés seraient moins touchés pour certains de ces paramètres. Les maladies cardio-vasculaires sont plus fréquentes de même que les troubles électrolytiques. Tant le diabète que les maladies cardio-vasculaires, et dans une moindre mesure les troubles électrolytiques, peuvent être en lien avec le traitement neuroleptique. Les neuroleptiques peuvent provoquer un syndrome métabolique qui se caractérise par un excès de poids avec augmentation du périmètre abdominal, une hyperglycémie, une hypercholestérolémie et une hypertension artérielle. La prise en charge de ces comorbidités pouvant mener à une issue fatale prématurée représente un défi chez des patients dont la compliance médicamenteuse et thérapeutique est souvent modeste.

Etiopathogénie

Le débat sur l'étiopathogénie de la schizophrénie est toujours en plein essor. En clinique, un concept explicatif général liant des facteurs de stress et des traits de vulnérabilité essaie de tenir compte des facteurs à l'origine des décompensations psychotiques des schizophrènes et des facteurs qui forment le lit de la phénoménologie et de la vulnérabilité de base des schizophrénies. Ces derniers facteurs sont d'ordre génétique et neuro-modulateur, mais les théories actuellement au centre du débat étiopathogénique concernent une série d'hypothèses se référant à une pathologie du neuro-développement. Ces théories ne sont pas mutuellement exclusives. Leur description ferait sauter le cadre de cet article et nous nous limiteront à les énumérer, sans prétendre à l'exhaustivité [10]. Ces hypothèses se réfèrent à une pathologie de la migration neuronale très tôt dans la vie du sujet, une apoptose subléthale responsable d'une élimination pathologique des synapses, des troubles des interneurons qui jouent un rôle déterminant dans la synchronisation des neurones pyramidaux efférents, ou encore des déficits oligodendrocytaires suggérant une pathologie de la myélinisation du SNC. Nombre de ces théories sont, bien sûr, élaborées non sans évoquer des déterminants génétiques. Les études génétiques sur la schizophrénie sont légion et suggèrent globalement une transmission sur un mode polygénique [11]. Le modèle faisant état de trouble de la neuromodulation dopaminergique est notoire et a écrit un chapitre central de l'histoire de la psychiatrie avec la découverte de la chlorpromazine. Ce modèle pharmacocinétique et dynamique a été élargi au fur et à mesure de l'accumulation de nos connaissances par le rôle d'autres transmetteurs comme la sérotonine. L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT₂ permettrait la diminution des symptômes psychotiques et diminuerait le risque des mouvements anormaux en lien avec l'antagonisme des récepteurs D₂. Un modèle plus intégratif, appelé parfois l'hypothèse neurotrophinique, tente de faire le lien entre les processus d'organogenèse au début de la vie d'un sujet et ceux de la synaptogenèse et de la plasticité neuronale chez l'adulte, d'une part, et leurs pathologies chez le patient schizophrène, d'autre part.

Il va sans dire que ces résultats ou hypothèses n'ont guère été vérifiés chez des patients âgés qu'il s'agisse de ceux souffrant de schizophrénies vieilles ou de schizophrénies à début tardif. Pourtant, elles pourraient aider à mieux définir le statut nosologique incertain de la schizophrénie à début tardif et très tardif tout en intégrant les théories neurodéveloppementales et celles liées à d'autres processus, notamment pathologiques, qui accompagnent le vieillissement.

L'étude de l'évolution des patients schizophrènes à l'âge avancé est fragmentaire. Certains travaux font état de péjoration cognitive, alors que d'autres témoignent d'une bonne stabilité cognitive. Si l'évolution au cours du temps des schizophrénies vieilles est similaire à celle des schizophrénies à début tardif n'est pas non plus clair. Il semble cependant probable qu'un nombre limité de trajectoires évolutives se détacheront et contribueront peut-être à expliquer à terme les contradictions de la littérature actuelle [12, 13]. Quoiqu'il en soit, il paraît probable à ce stade que les évolutions déficitaires ne s'expliquent guère par des comorbidités seules (démence, état confusionnel, dépression) ou la médication, mais plutôt par le déclin intrinsèque secondaire à la schizophrénie vieillissante elle-même.

Comme toujours en médecine, le progrès dans la compréhension étiopathogénique aidera à progresser dans la prise en soin des patients schizophrènes. Ci-après nous résumerons l'état des lieux de cette prise en soin en distinguant les traitements biologiques et les approches psychosociales.

Traitements biologiques

La littérature au sujet du traitement biologique ne distingue guère les trois types de schizophrénies esquissés ci-dessus, à savoir schizophrénie vieillissante à début précoce, à début tardif et à début très tardif, pour proposer un traitement différentiel – ce qui n'étonne peut-être pas devant les incertitudes qui persistent quant à cette distinction – et insiste peu sur la nécessité d'exclure une cause somatique ou de prendre en charge les comorbidités somatiques.

S'il doit à ce stade être clair que toute apparition initiale de phénomènes psychotiques sous forme de délires ou d'hallucinations à l'âge avancé requiert une recherche éclairée d'une pathologie somatique sous-jacente, nous voulons surtout insister sur les comorbidités somatiques du schizophrène âgé. Les principales comorbidités somatiques sont (1.) le diabète sucré non insulino-requérant – avec ou sans neuroleptique – qui augmente le risque de dyskinésies tardives, (2.) les maladies cardio-vasculaires, (3.) les dysfonctions immunologiques et les cancers – les jeunes schizophrènes souffriraient plus de cancers digestifs et de cancers du sein alors que d'éventuels liens entre schizophrénie de l'âge et cancer sont tout sauf clairs – et (4.) l'hyponatrémie et la polydipsie attribuables à plusieurs mécanismes pathophysiologiques [4]. Une interaction complexe entre une variation importante des taux de glucose dans le système nerveux central et une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques serait responsable de l'apparition des dyskinésies tardives [14]. Le psychiatre a le devoir d'être attentif à ces aspects et, le cas échéant, de collaborer avec

le médecin traitant ou le gériatre dans la prise en soin du patient.

Neuroleptiques

La découverte de la chlorpromazine entre 1949 et 1951 par Laborit [15], puis des neuroleptiques typiques (halopéridol par ex.) et atypiques (clozapine, amisulpride, rispéridone, olanzapine, quétiapine etc.) ont profondément modifié la prise en soins des patients schizophrènes et diminué le taux d'institutionnalisation.

Dans la littérature, le traitement recommandé fait la part belle aux neuroleptiques atypiques, leur indication tenant compte des comorbidités et des troubles du comportement associés comme par ex. l'agitation.

Indications et contre-indications

En préambule, il convient de dire que nous sommes face à un manque important de données pour guider la prescription des psychotropes chez les patients schizophrènes âgés. L'industrie pharmaceutique s'intéresse à ce segment d'âge plus à travers des stratégies de marketing que par l'intermédiaire d'études scientifiques qui tiennent compte des spécificités de la personne âgée.

Des différences de prescription ne dépendent probablement pas seulement des comorbidités du patient, du profil d'efficacité et des effets secondaires des médicaments, mais aussi de caractéristiques inhérentes à la pathologie schizophrénique elle-même comme par ex. le type de schizophrénie, son stade évolutif, ou encore des types et de l'acuité des symptômes. Nous ne savons rien sur le traitement prodromal de la schizophrénie à début tardif ou très tardif. Nous aborderons le traitement symptomatique de fonds et, brièvement faute de données scientifiques, celui de la décompensation aiguë.

Traitement de fond

Alexopoulos et al. (2004) [16] recommandent comme traitement pour la schizophrénie de la personne âgée l'utilisation de neuroleptiques atypiques sélectionnés en fonction des comorbidités. En cas de troubles cognitifs, de constipation opiniâtre, de diabète sucré, de polyneuropathie diabétique, de dyslipidémie, de xérophtalmie et de xérostomie, la rispéridone est recommandée avec la quétiapine en 2^{ème} ligne [16]. On évitera la clozapine, l'olanzapine et les neuroleptiques typiques chez les patients souffrant de diabète, de dyslipidémie ou de surcharge pondérale. Dans une étude comparant les variations de poids après 1 et 2 mois de traitement neuroleptique, la rispéridone et l'aripiprazole n'augmentaient pas le risque de prise de poids [19]. La glycémie doit être attentivement surveillée. La clozapine, la ziprasidone, la quétiapine, le sertindole et d'autres encore devraient être évités chez des patients avec un QT-long et un ECG est donc obligatoire avant la prescription de ces médicaments. La quétiapine est recommandée en première intention lors d'une maladie de Parkinson concomitante en

raison de son affinité réduite envers le récepteur D₂. En cas de syndrome extrapyramidal, on préférera la quétiapine, en cas de dyskinésie tardive la rispéridone ou l'aripiprazole qui permet d'en réduire les symptômes [16, 17]. Du fait de la polymédication chez l'âgé, une attention particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses p.ex. clozapine et aténolol, digoxine, captopril, caféine, corticoïdes. Dans l'ensemble, toutefois, il n'y a guère d'évidence pour préférer un agent à un autre [18].

Si en première intention, les antipsychotiques devraient être administrés per os, les neuroleptiques dépôts auraient une indication chez la personne âgée souffrant de symptômes psychotiques qu'ils soient dus à une schizophrénie, un trouble schizo-affectif, un trouble thymique ou à une démence alors même que les personnes âgées sont particulièrement susceptibles de souffrir d'effets indésirables avec les antipsychotiques typiques, comme un syndrome parkinsonien, une hypotension orthostatique, une sédation et d'autres effets anticholinergiques [20]. De ce fait, les neuroleptiques atypiques comme la rispéridone dépôt sont préférables, car les dyskinésies et d'autres signes extrapyramidaux sont moins fréquents qu'avec les neuroleptiques typiques. Les hospitalisations seraient aussi moins fréquentes sous rispéridone dépôt. Dans une petite série de six patients âgés avec des diagnostics hétérogènes incluant schizophrénie paranoïde de longue date, schizophrénie à début très tardif, trouble schizo-affectif, trouble délirant tardif, la rispéridone dépôt s'est avérée un échec de traitement avec trois patients développant des symptômes extrapyramidaux nécessitant un changement de traitement, étude qui appelle à la prudence en cas d'utilisation de produits dépôts chez la personne âgée [21]. Si l'olanzapine dépôt a été admise par la «Food and Drug Administration» en 2009 aux Etats-Unis, cette forme galénique n'est pas encore disponible en Suisse. En outre, la prescription neuroleptique devrait se faire en fonction de l'anamnèse personnelle du patient en tenant compte de la préférence et de la réponse préalable au traitement ainsi qu'en fonction de l'expérience du clinicien et des propriétés pharmacologiques [22].

Traitement urgent

Les effets de l'olanzapine et de l'halopéridol avaient été comparés chez 20 patients âgés souffrant d'une exacerbation de leur schizophrénie de longue date malgré un traitement par neuroleptiques typiques [23]. Leur traitement psychotrope en cours avait été stoppé 48 heures avant l'inclusion dans l'étude et les patients répartis en un groupe traité par olanzapine et un autre traité par halopéridol. L'olanzapine avait un effet plus marqué que l'halopéridol dans la réduction des effets négatifs et induisait moins de symptômes extrapyramidaux, mais elle a dû être stoppée chez 30% des patients en raison de la persistance de symptômes positifs gênants.

Posologies

Il n'y a guère d'études s'interrogeant sur les doses à utiliser dans le traitement des exacerbations schizophréniques

Tableau 2

Dosages recommandés chez le schizophrène âgé par Alexopoulos et al. [16] et ceux du compendium suisse des médicaments [50].

Type de neuroleptique	Dosage chez l'âgé en mg/j [16]	Dosage chez l'adulte en mg/j [50]
Rispéridone	1,25–3,5	4–6
Quétiapine	100–300	150–750
Olanzapine	7,5–15	10
Aripiprazole (2 ^{ème} ligne)	15–30	10–15

aiguës. Les doses employées dans une étude comparant l'efficacité de l'olanzapine et de l'halopéridol étaient de $13,1 \pm 5,9$ mg/j pour l'olanzapine et de $7,2 \pm 2,9$ mg/j pour l'halopéridol. Les dosages des neuroleptiques atypiques recommandés par Alexopoulos et ses collaborateurs sont résumés dans le tableau 2 et comparés aux dosages habituels pour les patients adultes [16].

La dose de départ est de 25%, la dose d'entretien de 25 à 50% de la dose pour adultes. A noter que d'autres auteurs préconisent des doses initiales encore plus petites. Si la dose initiale est plus faible chez l'âgé, il convient de se souvenir qu'il faut parfois augmenter jusqu'à des doses qui seraient supérieures à celles recommandées chez des patients plus jeunes. Les limites de cette titration progressive dépendront bien sûr de la survenue et de la tolérance des effets secondaires ainsi que de la rémission ou de l'amélioration clinique. Les conséquences sur l'affect et le comportement, plus que la persistance fréquente par ex. d'un contenu délirant, sont la cible du traitement neuroleptique [24]. Spar et La Rue recommandent la diminution de la dose aiguë efficace au moment de la disparition ou amélioration maximale de la symptomatologie jusqu'à ce qu'il y ait recrudescence mineure des symptômes [24]. A ce moment-là, une discrète augmentation de la dose restante est alors préconisée avec maintien de cette nouvelle dose par la suite. La durée de ce maintien dépend peut-être des antécédents du patient, mais certains recommandent un traitement à vie lors de schizophrénie à début tardif ou à début très tardif sans tenir compte du nombre d'épisode schizophréniques aigus [16]. De même, la différence de posologie entre le traitement de l'épisode aigu et le traitement d'entretien n'est pas toujours faite.

Malgré des titrations a priori correctes et des dosages sériques satisfaisants, il semblerait qu'un quart à un tiers des patients schizophrènes âgés ne bénéficieront guère du traitement antipsychotique et seul un quart aura une rémission complète [18].

Si la polymédication et les comorbidités peuvent diminuer la clearance des antipsychotiques chez l'âgé, la diminution des récepteurs dopaminergiques devrait diminuer la dose de médicaments nécessaire avec l'âge. Il a été observé que, dans la pratique, les doses d'antipsychotiques augmentent parallèlement à l'âge jusque vers la quarantaine puis diminuent après la cinquantaine [25]. Il faudrait par contre se méfier d'une réduction automatique, à 60–65 ans, de hautes doses de neuroleptiques prescrits jusque-là, car cela risque de mener à une exacerbation de la schizophrénie et à une dimi-

Tableau 3

Comparaison des différents effets secondaires (neurologiques, cardiovasculaires, métaboliques) des neuroleptiques typiques, en tant que catégorie, et de plusieurs neuroleptiques atypiques [46, 51, 52].

	NL typique	Clozapine	Risipéridone	Olanzapine	Quétiapine	Amisulpride	Ziprasidone	Aripiprazole
Syndrome extrapyramidal	+ à +++	±	+	± à +	±	±	±	± à +
Anticholinergique	± à +	+++	±	+	±	±	±	+
Hypotension orthostatique	± à +++	+++	+	±	+	±	±	±
Prolongation du QT	± à +	± à +	± à +	± à +	± à +	±	+	±
Sédation	+ à +++	+++	+	++	++	± à +		-
Convulsions	±	++ à +++	±	±	±	±	±	
Prise de poids, diabète	± à ++	+++	+ à ++	+++	+ à ++	± à +	±	± à ++
Augmentation de la prolactine	++ à +++	0	++	±	±	++	±	

nution de la qualité de vie [26]. Pour déterminer au mieux la dose minimale des antipsychotiques, les auteurs suggèrent que l'utilisation de données du PET permettraient à terme de développer un modèle de posologie prédictive qui se basera sur les corrélations entre les taux plasmatiques de médicaments et les liaisons aux récepteurs centraux chez les patients jeunes et âgés.

Effets secondaires des neuroleptiques

Les patients âgés sont plus susceptibles de développer des effets indésirables, soit anticholinergiques (rétention urinaire, constipation, état confusionnel, troubles cognitifs) soit antihistaminiques (sédation) soit antiadrénergiques (hypotension orthostatique). Le tableau 3 résume les différents effets secondaires des neuroleptiques typiques, en tant que classe, et de plusieurs neuroleptiques atypiques.

La diminution de la filtration glomérulaire, de la fonction hépatique, du débit sanguin, même dans les limites physiologiques, ainsi que des changements de la densité et de l'activité des récepteurs cibles avec le vieillissement favorisent l'apparition d'effets indésirables. Les autres facteurs sont l'existence de maladies concomitantes comme le diabète et la polymédication avec le risque d'interactions médicamenteuses.

Le syndrome métabolique est une autre complication fréquente du traitement neuroleptique. Un schéma de suivi doit être planifié lors de l'instauration de tout nouveau traitement antipsychotique ou en cas de changement d'un antipsychotique à un autre [27]. Il tiendra compte des paramètres de l'anamnèse familiale et personnelle qui portent sur la surcharge pondérale, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, les problèmes cardiovasculaires et la consommation de tabac (avant le début du traitement), et suivra les paramètres biologiques suivants: poids (Indice de Masse Corporelle [IMC]) une fois par mois, tour de taille (avant le début des neuroleptiques et à un an), tension artérielle, glycémie et profil lipidique tous les trois mois. Si ces paramètres sont stables, un contrôle annuel suffira par la suite.

En cas d'augmentation égale ou supérieure à 5% du poids initial ou en cas d'altérations significatives et durables de la glycémie et du profil lipidique, il faut tenter la correction de telles anomalies par des mesures d'hygiène de

vie (régime, activité sportive, consultation diététique). Si ces mesures s'avèrent insuffisantes ou impraticables, il est conseillé d'évaluer l'indication à un changement d'antipsychotique en précisant le bilan risques/bénéfices somatique et psychiatrique (par ex. risque de rechute de la maladie contre risque cardiovasculaire sur le long terme). En cas d'hypertension artérielle, un changement d'hygiène de vie, comme la diminution du poids, un régime pauvre en sel et l'arrêt du tabac devraient être proposés avant la prescription d'un antihypertenseur. Lors d'un IMC supérieur à 25 ou lors d'un périmètre abdominal supérieur à 88 cm pour les femmes ou 102 cm pour les hommes, des mesures d'hygiène de vie ainsi qu'une consultation diététique sont recommandées.

Autres traitements

Electroconvulsivothérapie

Damm et al. (2010) [28] regroupant des patients adultes et âgés souffrant de dépression majeure ou de schizophrénie pharmaco-résistantes estiment que l'ECT a sa place dans la thérapie de la schizophrénie résistante au traitement médicamenteux. En plus, l'ECT est bien tolérée chez les personnes âgées même si des effets secondaires cardiovasculaires et des troubles cognitifs étaient plus élevés que chez les jeunes.

Traitements futurs

L'œstradiol aurait un effet antipsychotique et un traitement d'œstrogènes pourrait être efficace dans la prophylaxie et le traitement de la schizophrénie tardive en modulant certains neurotransmetteurs [29]. De nombreuses autres substances ont une indication théorique dans le traitement de la schizophrénie. Elles ciblent la neurotransmission glutamatergique (agonistes/antagonistes glutamatergique, agonistes de la glycine), la chélation des radicaux libres dont semblent aussi faire partie certains œstrogènes, de nouveaux mécanismes sérotoninergique, dopaminergique ou acétylcholinergique, des antagonistes cannabinoïdes, ou encore des mécanismes peptidiques [30]. A notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude chez les schizophrènes âgés.

Traitements des maladies psychiatriques concomitantes

Les études portant sur les maladies psychiatriques concomitantes se focalisent sur les patients jeunes. Toutefois, le sens clinique invite à s'y intéresser aussi chez le patient âgé et à recourir aux ressources médicamenteuses et thérapeutiques à disposition.

Dépression

La dépression est une comorbidité fréquente chez les schizophrènes âgés et se révèle un facteur prédictif majeur de la suicidalité. L'association entre la dépression et les symptômes positifs aggrave le pronostic fonctionnel. Un des reproches faits au traitement antidépresseur est l'apparition ou la péjoration d'idéation suicidaire. Toutefois, les épisodes dépressifs chez les patients âgés souffrant de schizophrénie peuvent être traités par du citalopram [8]. Le citalopram n'induirait pas d'idées suicidaires contrairement à ce qui semble se passer chez les adolescents et les jeunes adultes, mais le débat reste ouvert. La clozapine diminuerait aussi les idées suicidaires.

Troubles anxieux

Tous les troubles anxieux peuvent s'observer chez les patients schizophrènes. Peu d'études ont été menées sur le traitement des troubles anxieux concomitants chez les schizophrènes âgés. Toutefois, le nombre d'hospitalisations a diminué chez les patients schizophrènes traités spécifiquement pour un trouble anxieux concomitant [31]. Selon ces mêmes auteurs, les traitements les plus utilisés sont la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la clomipramine ainsi que les électrochocs en cas de résistance au traitement médicamenteux lors de troubles obsessionnels compulsifs. La thérapie cognitivo-comportementale, les benzodiazépines et l'imipramine réduiraient les symptômes du trouble panique mieux que les adaptations du dosage des neuroleptiques ou le changement des neuroleptiques typiques pour des atypiques. La phobie sociale répondrait bien à la fluoxétine [31].

Addictions

La consommation d'alcool, de tabac, de benzodiazépines et d'autres toxiques est fréquente chez les schizophrènes jeunes même si elle n'est pas spécifique à ce groupe de patients. Elle peut aussi se rencontrer chez des patients âgés avec des complications cognitives, des troubles de la marche et de l'équilibre. Le schizophrène âgé recevra la même attention de la part des soignants que tout patient âgé victime de chutes ou de troubles cognitifs.

Traitement médicamenteux et troubles cognitifs de la schizophrénie

Une longue exposition aux neuroleptiques pourrait être une cause des difficultés cognitives des patients schizophrènes. En fait, les neuroleptiques peuvent avoir des effets négatifs sur la performance cognitive de volontaires normaux, notamment en ce qui concerne les neuroleptiques classiques à effet anticholinergique (effet direct sur la mémoire) ou antihistaminique (effet induit par la sédation) ou encore via un effet antidopaminergique (D_1). La capacité cognitive de 510 patients schizophrènes chroniquement hospitalisés avec un âge moyen de 60 ans a été investiguée [32]. Aucune relation entre la durée d'exposition aux neuroleptiques et les

scores à des tests d'intelligence n'a été trouvée. Par ailleurs, des déficits cognitifs majeurs chez les schizophrènes ont été décrits chez des patients qui n'ont jamais eu de médicaments neuroleptiques [33] et bien avant l'ère des neuroleptiques [32]. La dénomination originale de la schizophrénie proposée par Kraepelin, à savoir la «dementia praecox» en témoigne. Une autre étude sur 222 patients schizophrènes ambulatoires ne trouvait pas non plus d'influence négative notable de la médication neuroleptique sur les performances cognitives [34].

Le niveau cognitif étant un prédicteur important du niveau adaptatif fonctionnel et de l'évolution de la schizophrénie, le traitement médicamenteux des déficits cognitifs devrait être un des focus de l'intervention [35]. En effet, le traitement neuroleptique ne semble pas seulement agir favorablement sur la symptomatologie positive et négative des patients schizophrènes jeunes, mais aussi sur les troubles cognitifs, en particulier la mémoire et les capacités attentionnelles ou encore la mémoire verbale et les fonctions exécutives.

L'effet protecteur des neuroleptiques de deuxième génération sur la cognition et les activités de la vie quotidienne (toilette, alimentation, habillage et marche) a été étudié chez des patients âgés, souffrant de schizophrénie de longue date et dépendants depuis 5 ans [36]. Aucun effet protecteur n'a pu être mis en évidence. Toutefois, l'absence d'un effet favorable pourrait être en lien avec le passage d'un neuroleptique typique à un atypique en raison d'un déclin cognitif avant que le patient ne soit inclus dans l'étude et/ou l'existence de comorbidités influençant la cognition. Par ailleurs, d'autres auteurs trouvent quelques effets favorables des neuroleptiques atypiques sur les déficits cognitifs [37] bien plus que les neuroleptiques plus anciens. En outre, les antipsychotiques nouveaux semblent différer l'un de l'autre quant à leur influence sur les capacités cognitives [38]. Cependant, dans un échantillon de patients schizophrènes âgés, l'amélioration semble peu spécifique et limitée à la concentration et à la distractibilité [39].

D'autres voies de traitement pro cognitif pourraient être explorées et inclure les agonistes adrénergiques α_2 , les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou encore la mémantine en tant qu'agent glutamatergique [40]. Les résultats obtenus semblent à ce stade plutôt minces [41–44] et les études chez les schizophrènes âgés doivent d'abord être faites avant toute conclusion quant à l'utilité clinique de ces traitements.

Approches psychosociales

Si les patients avec une schizophrénie à début tardif ou très tardif sont en général mieux adaptés socialement, les schizophrènes avec un début précoce de la maladie – surtout si le début de la maladie est insidieux et comporte plutôt des symptômes négatifs – peuvent montrer une évolution torpide avec désocialisation et/ou institutionnalisation précoce. En marge par rapport à cet article, mais non sans importance, une étude comparant la prise en charge des patients âgés avec un premier épisode de psychose (schizophrénie à début tardif, troubles affectifs avec symptômes psychotiques, psychoses d'origine organique et toxique) à

des patients plus jeunes a montré que les patients âgés présentaient un délai entre l'apparition de leur symptomatologie et leur hospitalisation plus important que les jeunes; par ailleurs la durée des séjours des patients âgés était plus longue. [45]. L'utilité de la prise en charge psychosociale et de certaines approches psychothérapeutiques incluant la thérapie cognitivo-comportementale, la remédiation neurocognitive ou l'approche systémique du patient souffrant d'une schizophrénie ne permet guère le doute [46], l'étude scientifique des approches psychosociales des schizophrénies de la personne âgée est à peu près inexistante. Toute approche psychosociale est donc le fruit de l'expérience clinique ou tirée de sources collatérales et, par conséquent, bâtie sur le sable du point de vue scientifique.

Lorsque la schizophrénie évolue tout au long de la vie, le patient a souvent développé des effets secondaires dus à son traitement psychotrope, comme un syndrome parkinsonien ou une akathisie ce qui contribue à une mauvaise compliance médicamenteuse. Le patient peut aussi s'être tellement habitué à son traitement qu'il devient difficile d'en changer malgré des effets secondaires néfastes aux yeux du thérapeute. La relation thérapeutique devient alors primordiale pour aider à la prise de décision concernant le traitement psychotrope. L'entourage peut aussi être épuisé par l'évolution chronique de la maladie ou s'être raréfié du fait de décès dans la fratrie par exemple ou de la disparition des parents. Ces facteurs compliquent la prise en soins de ces patients.

Les études autour du concept d'émotion exprimée ont montré que certaines ambiances émotionnelles, positives comme négatives, au sein de la famille pouvaient constituer un stress chronique pour le patient schizophrène et augmenter le risque de rechute [47]. Le degré des émotions exprimées est inversement proportionnel au respect des besoins relationnels du patient, de la compréhension des souffrances du patient, de l'attente à l'égard du patient et de la capacité à gérer une crise avec sang-froid. Ce concept a aidé à l'émergence de thérapies systémiques pour les patients schizophrènes en complément aux traitements médicamenteux. Ces études portent sur les jeunes schizophrènes et il n'existe guère d'études sur les émotions exprimées chez la personne âgée. Quoiqu'il en soit, la raréfaction progressive de l'entourage avec les années ou de son adaptation au besoin du patient schizophrène vieillissant, appelée parfois socialisation réciproque, peut être considéré comme un équivalent de la diminution des émotions exprimées et doit nous guider dans le respect de l'isolement social relatif du «vieux schizophrène».

Les composantes spécifiques de la prise en charge d'une décompensation psychotique (schizophrénie, trouble schizotypique, troubles délirants, troubles de l'humeur avec symptômes psychotiques) comprennent les points suivants: alliance thérapeutique, psychoéducation, renforcement de la compliance au traitement, amélioration de la compréhension et de l'adaptation aux conséquences psychosociales de la maladie, détermination des besoins en psychopharmacothérapie, prise en charge systémique (famille et réseau de soins) [48].

Les approches psychothérapeutiques s'intéressant à un contenu plus superficiel et dynamique comme les affects et les préoccupations conscientes sont préférées aux psychothérapies découverantes [24]. La prise en charge psychoso-

ciale devra permettre de structurer les activités quotidiennes ou thérapeutiques, de gérer la distance avec le patient, de respecter son espace, en évitant l'intrusion, et ses limites corporelles inhabituelles – en effet les schizophrènes présentent souvent un trouble du schéma corporel –, de renforcer son identité, de redonner du sens, d'accroître la distinction entre réel et imaginaire, d'éviter au patient les situations désagréables qu'il ne perçoit pas en tant que telles, d'identifier les mécanismes de défense et les respecter lorsqu'ils sont opérants pour l'économie du patient. Le langage doit être clair et concis sans proposer de choix.

Discussion

Les articles sur la prise en soins des schizophrènes âgés font rarement la différence entre une schizophrénie précoce «vieillesse», une schizophrénie à début tardif ou à début très tardif, et mélangent dans les études des patients adultes et âgés souffrant de pathologies psychotiques variées. Les cohortes étudiées sont parfois petites et le diagnostic des patients inhomogène. Une autre difficulté rencontrée est l'existence de multiples comorbidités limitant l'inclusion des patients dans les études par ex. en raison des interactions médicamenteuses potentielles. Si quelques études pharmacologiques existent, la question d'une approche psychothérapeutique des patients schizophrènes âgés et celle de la prise en charge psychosociale restent peu évoquées.

Malgré les limitations, il est probable que les traitements neuroleptiques ont permis de diminuer la durée des hospitalisations et le nombre de patients schizophrènes âgés institutionnalisés. La plupart des auteurs recommandent les neuroleptiques de deuxième génération qui auraient un meilleur profil thérapeutique, surtout sur les troubles du comportement. La réponse serait en lien avec la sévérité et la durée des symptômes, le meilleur pronostic de réponse aux neuroleptiques concernant les patients souffrant de schizophrénie tardive [49]. Les neuroleptiques typiques ne sont pas recommandés en première intention, mais le changement d'office d'un tel médicament pour un neuroleptique atypique ne paraît pas recommandable lorsque le patient âgé est stable et habitué à cette médication et qu'il ne souffre pas d'effets secondaires significatifs.

Les patients schizophrènes âgés sont plus sensibles aux effets secondaires des neuroleptiques typiques. Ainsi, il convient, en cas d'effet secondaire dû à un neuroleptique atypique, d'opter pour un autre neuroleptique de cette même génération plutôt que de choisir un neuroleptique typique. Cependant, il faut se souvenir de leurs effets sur le métabolisme (prise de poids, diabète, dyslipidémie, etc.), effets pouvant se révéler encore plus délétères chez le patient âgé que chez le jeune du fait de la coexistence de comorbidités somatiques, de la polymédication et de son cortège d'interactions médicamenteuses. La clozapine, du fait des effets hématologiques néfastes, reste un médicament de deuxième intention pour les cas de résistance aux autres atypiques. Lors de réponse clinique insuffisante sur les symptômes-cibles, il convient de garder le traitement pendant au minimum deux semaines. Le traitement devra peut-être se prendre à vie à la dose efficace la plus faible possible [16].

Les comorbidités psychiatriques sont une cible privilégiée du traitement qui améliore la qualité de vie du patient et diminuent le nombre de séjours hospitaliers.

Le rôle de la sismothérapie, des nouveaux médicaments potentiels et des pro-cognitifs dans le traitement de la schizophrénie de l'âge reste insuffisamment défini.

Bien que l'utilité de la prise en charge psychosociale du patient souffrant d'une schizophrénie soit à peu près certaine nous n'avons pas pu trouver d'études sur la prise en charge psychothérapeutique spécifique aux schizophrènes âgés à début précoce et tardif ou sur la spécificité de leur prise en charge psychosociale hormis les recommandations empiriques concernant les patients souffrant de schizophrénie ou d'une décompensation psychotique au sens large [7, 48].

Conclusion

L'empirisme clinique et l'extrapolation à partir de la personne plus jeune l'emportent largement sur l'approche scientifique dans le traitement des schizophrènes âgés. Néanmoins, les neuroleptiques surtout atypiques seront le fer de lance du traitement. Leur utilisation s'inscrira dans une prise en charge tenant compte des comorbidités psychiques et somatiques ainsi que du contexte psychosocial du patient schizophrène âgé.

Références

- Webster J, Grosberg GT. Late-life onset of psychotic symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998;6:196–202.
- Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV, et al. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. *Am J Psychiatry*. 2000;15:172–8.
- Arunpongpaissal S, Ahmed I, Aqeel N, Paholpak S. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia (Review), 2009, The Cochrane Collaboration published by John Wiley and son, Ltd.
- Cohen C (ed). *Schizophrenia into later life*. 2003. American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- Jeste D, Lanouette NM, Vahia, IV. Schizophrenia and paranoid disorders. In *Textbook of Geriatric Psychiatry*. Blazer DG, Steffens DC (eds). American Psychiatric Publishing, Washington, DC, London, England, 2009.
- Rodríguez-Ferrera S, Vassilas CA, Haque S. Older people with schizophrenia: a community study in a rural catchment area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:1181–7.
- Gaillard M. Psychoses et troubles dissociatifs. In: Giannakopoulos P, Gaillard M. *Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé*. Médecine et Hygiène, Genève, 2010, pp. 235–56.
- Zisook S, Kasckow JW, Lanouette NM, Golshan S, Fellows I, Vahia I. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:7.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*. 2000;26(4):903–12.
- Higgins ES, George MS. The neuroscience of clinical psychiatry: the pathophysiology of behavior and mental illness. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
- Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences and clinical psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003.
- Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, McAdams LA, Heaton R. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995;152:722–30.
- Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Cathcart S. Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: neurological, neuropsychological and MRI investigation. *Br J Psychiatry*. 1999;175:416–21.
- Brousse G, Meary A, Mouret J, Blanc O, Hueber T, Lemoine Ph. Tardive dyskinesia and glucid metabolism, *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007; 22:373–80.
- Shorter E. *Geschichte der Psychiatrie*. Alexander Fest Verlag, Berlin 1999.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 2):1–105.
- Rajaprabhakaran R, Dziuba J, Manji S, Pizzuti A, Lachover L, Keshavan M. Use of aripiprazole in tardive dyskinesia: An open label study of six cases. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10(4):416–9.
- Ames D, Chiu E, Lindsay J, Shulman K. *Guide to the psychiatry of old age*. Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
- Lee S-Y, Park M-H, Patkar A A, Pae C-U. A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* (2011), doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.003.
- Masand PS, Gupta S. Long-acting injectable antipsychotics in the elderly: Guidelines for Effective Use. *Drug Aging*. 2003;20(15):1099–110.
- Hudson-Jessop P, et al. New for old? Risperidone long-acting injection in older patients. *Australasian Psychiatry*. 2007 vol15.no16.
- Gurwich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. *Am Fam Physician*. 2007;61(5):1437–46.
- Barak Y, Shamir E, Zemishlani H, Mirecki I, Toren P, Weizman R. Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of elderly chronic schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol Psychiatry*. 2002;26:1199–202.
- Spar JE, La Rue A. Late-onset psychosis. In: Spar JE, La Rue A. *Concise Guide to geriatric psychiatry*. 3d edition. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2002.
- Uchida H, Pollock BG, Bies RR, Mamo DC. Predicting age-specific dosing of antipsychotics. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(4):360–2.
- Leon C, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki R, Raji T, Mamo DC. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:28–33.
- Baumann, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:243–65.
- Damm J. Influence of age on effectiveness and tolerability of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2010;26(4):282–8.
- Bergemann N, Abu-Tair F, Strowitzki T. Estrogen in the treatment of late-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. Vol 2007;27(6):717–20.
- Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
- Braga RJ, Petrides G, Figueira I. Anxiety disorders in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 45, No. 6 (November/December), 2004:460–8.
- De Vries PJ, Honer WG, Kemp PM, McKenna PJ. Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry*. 2001;70: 588–96.
- Lussier I, Stip E. Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;48:45–55.
- Heaton RK, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff DL, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:469–76.
- Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC, et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry*. 1998;55:1080–6.
- White L, Friedman JI, Bowie CR, Ewers M, Harvey PD, Parella M. Long-term outcomes in chronically hospitalized geriatric patients with schizophrenia: retrospective comparison of first generation and second generation antipsychotic. *Schizophr Res*. 2006;88:127–34.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*. 2001;48:17–28.
- Meltzer HY, McGurk S. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999; 25(2):233–55.
- Harvey PD. Cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia: age-related changes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:S78–S85.
- Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. *Clinical manual of geriatric psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing, 2007.
- Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY, Kane JM, Buchanan RW, Muthy A, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Significant placebo/practice effects in a 12-Week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:1217–28.
- Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, Gage A; MEM-MD-29 Study Group. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1322–9.
- Lindenmayer JP, Khan A. Galantamine augmentation of long-acting injectable risperidone for cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
- Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 2010;24(4):303–17.
- Mitford E, Reay R, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Ageism in first episode psychosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Dec 22.
- Stefan M, Travis M, Murray RM. *An atlas of schizophrenia*. The Parthenon Publishing Group, Londond, 2002.
- Lalonde P. Schizophrénies. In *psychiatrie clinique: une approche bio-psychosociale*. Gaëtan Morin (ed). Montréal, Paris, 1999.
- Gaillard M. *La Décompensation Psychotique au Troisième Age: Mieux Comprendre, Mieux Réagir*. Méd Hyg. 2002;60:1157–60.
- Salzman C, Tune L. Neuroleptic Treatment of Late Life Schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*. 2001;9(2):77–83.
- Andenmatten R, Lagler M, Erdogan S, Schwander P. *Compendium suisse des médicaments*. Documed (ed). Bâle, Suisse.
- Sable JA, Jeste DV. Pharmacologic management of psychosis in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2003;7:421–7.
- Rado J, Janicak P. Aripiprazole for late-life schizophrenia. *Clinical Interventions in Aging*. 2010;5:253–8.