



La collaboration interdisciplinaire dans la prise en charge des troubles neurocognitifs (TNC)



Un nouveau joueur: le pharmacien



PARTIE 2:

La fragilité, la vulnérabilité et la complexité des patients atteints de TNC et la nécessité d'une prise en charge interdisciplinaire

Objectifs

01

Identifier les facteurs de risque de problèmes liés à la pharmacothérapie et survoler le processus de révision selon les **bénéfices** et les **risques**

02

Décrire l'impact du TNC sur le **suivi des maladies chroniques** (cibles et objectifs thérapeutiques, intensité de la thérapie et du suivi,) et sur le proche aidant

03

Repérer les **problèmes de santé mentale** associés aux TNC et identifier les interventions privilégiées à cet égard





01

- Facteurs de risque de problèmes liés à la pharmacothérapie
- Processus de révision selon les **bénéfices** et les **risques**

Facteurs de risque PRP

- Polypharmacie (ex. : ≥ 5 principes actifs)
- Médicaments à haut risque: index thérapeutique étroit, nécessitant un ajustement de posologie, des analyses de laboratoire ou des dosages:
 - ✓ Insuline et hypoglycémisants oraux
 - ✓ Opioïdes
- Conditions influençant l'élimination des médicaments :
 - ✓ Insuffisance hépatique sévère (ex. : score de Child-Pugh C)
 - ✓ Insuffisance rénale (ex. : $ClCr < 50$ mL/min)
- Extrêmes de poids (ex. : < 45 kg, $IMC \geq 40$ kg/m²)
- Problème de gestion ou d'adhésion à la pharmacothérapie
- Problèmes cognitifs ou troubles mentaux
- ≥ 4 comorbidités

Tiré des CRITÈRES DE VULNÉRABILITÉ À LA PHARMACOTHÉRAPIE EN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ1-4 (APES)



TABLEAU I

PARTICULARITÉS DE LA PHARMACOTHÉRAPIE EN GÉRIATRIE¹⁻³

Paramètres

Exemples

Changements pharmacodynamiques et pharmacocinétiques liés à l'âge

- ▶ Déclin des fonctions des organes cibles (rénales, cardiovasculaires, cognitives, hépatiques, etc.)
- ▶ Augmentation de la sensibilité des récepteurs pour certains traitements (anticoagulant, opioïde, antipsychotique, etc.) et de la concentration de certains neurotransmetteurs
- ▶ Changement de la biodisponibilité (diminution du transport actif de la membrane gastro-intestinale et diminution du premier passage hépatique)

Maladies et médicaments

- ▶ Maladies multiples
- ▶ Multiples médicaments

Études cliniques limitées

- ▶ Sous-représentation ou absence des personnes très âgées dans les études cliniques
- ▶ Étude clinique sur une seule maladie alors que les personnes âgées souffrent souvent de plusieurs maladies concomitantes
- ▶ Traitement pharmacologique simple dans les études cliniques, mais multiple en gériatrie

Classes de médicaments pouvant entraîner confusion/symptômes de démence (liste non exhaustive)

Agents anticholinergiques*

Agents cardiovasculaires**

Anticonvulsivants

Antidépresseurs

Antihistaminiques (type H1 et H2)

Anti inflammatoires non stéroïdiens

Anxiolytiques et hypnotiques

Antipsychotiques

Corticostéroïdes

Lithium

Opioides

Relaxants musculaires***

*Agents anticholinergiques

Classe thérapeutique	Exemples
Antimuscariniques	Darifenacine Fesoterodine Flavoxate Oxybutinine Solifenacine Tolterodine Trospium
Antihistaminiques/ Antiémétiques	Brompheniramine Dimenhydrinate Chlorpheniramine Cyproheptadine Dimenhydrinate Hydroxyzine Meclizine Promethazine Pyrilamine
Antiparkinsoniens	Amantadine Benztrapine Procyclidine Trihexyphenidyl
Antispasmodiques	Dicyclomine Glycopyrrolate Hyoscine butylbromide
Agents antidiarrhéiques	Diphenoxylate/atropine Loperamide

**Agents cardiovasculaires

Amiodarone
Clonidine
Digoxine
Disopyramide
Propranolol
Quinidine
Méthyldopa

***Relaxants musculaires

Baclofen
Cyclobenzaprine
Methocarbamol
Orphenadrine
Tizanidine



Médicaments avec effets sur l'incidence des chutes

Liste non exhaustive

Agents anticholinergiques
Antiarythmiques de la classe Ia
Anticonvulsivants
Antidépresseurs tricycliques, ISRS et autres.
Antihistaminiques
Antihypertenseurs
Anxiolytiques et hypnotiques
Antiparkinsoniens
Antipsychotiques
Diurétiques
Insuline
Hypoglycémiants oraux
Relaxants musculaires





Processus de révision

Méthode BRP



Méthode de révision élaborée par:

- Docteure Julie Couture, gériatre au CHUL
- Docteure Catherine Gagnon, DMFMU et médecin de famille
- Madame Rachel Rouleau, pharmacienne

Révision des médicaments: Pourquoi?

Morbidité associée aux Rx: directement associée aux événements indésirables liés aux Rx:

- Ad 25 % des admissions en médecine générale;
- 12 % des consultations adultes dans les urgences au Canada;
- Dont 70 % pourraient être évitées.

Mortalité associée aux Rx: Mal évaluée

Coût canadien

- 419 M\$ = dépenses des aînés en Rx potentiellement dangereux;
- 1,4 G\$ = dépenses en soins de santé pour traiter l'iatrogénicité pharmaco;
- % d'individus avec au moins une prescription risquée:
 - 31% des hommes de > 65 ans
 - 42% des femmes de > 65 ans

Parlons tous le même langage



* 20 % des hospitalisations \geq 50 ans = Rx
* USA: 33,6% des réactions adverses sérieuses rapportées sont chez les \geq 65 ans

*Institut de la statistique du Québec
Rapport de l'administrateur en chef de la santé publique (...) 2010*

Polypharmacie: \geq 5 médicaments (5-9)

66% des aînés

Polypharmacie excessive: \geq 10 médicaments

25% des aînés

Prescription inappropriée

- risques > bienfaits
- ne correspond pas aux standards de pratique
- existence d'une médication plus sécuritaire et plus efficace comme alternative



Méthode BRP



B: Bienfaits du traitement (bénéfices: au-delà de l'indication officielle)

- Bénéfice dans l'indication (NNT)
- Effet du Rx
- Objectif de Tx
- Temps pour obtenir ce bénéfice



R: Risques liés aux Rx

- EI (NNH)
- Interactions (entre Rx, entre Rx-patho, etc.)
- Rx à risque (Rx touchant le SNC, à index thérapeutique étroit, anticholinergique, anti-HTA, etc.)



P: Plan de Tx

- Pronostic (niveau de soins), priorités et prévention
- Préférences du patient
- Plan: quoi et comment sevrer et par où commencer?



Bienfaits



Ex: antispasmodique urinaire

Indiqué dans l'incontinence

Bienfait: diminue de 0,2 à 0,6 épisode d'urine/jr.

Niveau de preuve dans les lignes directrices (1, A, 2 B)

- Cardiovasculaire: Framingham, statines et autres Tx (activité physique, haute et faible dose, etc.), facilite décision partagée:
<http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html>
- Thromboembolie:
<http://www.mdcalc.com/chads2-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk>

Revenir aux études cliniques: indication

Calculateur de bénéfices et de risques

1

2

Outils d'aide

3

4

Temps...

- START et STOPP, Critères de Beers
- Rxfiles, Pharmacist letters, US Preventive Task Force
- <http://fmoq-mdq.s3.amazonaws.com/2016/02/059-062-infoComp-0216.pdf>
- <http://www.choisiravecsoin.org/>
- <http://www.thennt.com/home-nnt/>

- Espérance de vie vs temps pour bénéficier de l'effet (ex.: cible HbA1c si TNC, biphosphonate si fracture)
- Durée de traitement et indication (ex.: IPP pour ulcère gastrique)



Risques



Micromedex, Lexicomp
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>

Tabac, PSN, aliments, jus
pamplemousse, interactions entre les Rx et les
pathologies Ex: démence et anticholinergiques

Y a-t-il des effets sec. ou des réactions adverses?

Y a-t-il des interactions entre les Rx ?

1

Y a-t-il une cascade ?

2

Ex: opioïde et constipation,
lévodopa (hallucinations) et
antipsychotiques

3

Quels sont les Rx les plus à risque ?

4

* Les 2 classes responsables du + gd nbre d'incidents =
anticoagulants et insuline *

- BZDs, sédatifs et tout Rx agissant sur SNC
- Rx à index thérap. étroit : digitale, li, warfarine, phénytoïn...
- Médicaments avec effet anticholinergique élevé:
 - antihistaminique de première génération
 - antidépresseur tricyclique
 - antispasmodique





Plan

- Pronostic: à considérer; choix et préférences du patient; niveau de soins
- Prévention
- Priorité: par où commencer; vérifier si nécessité de diminution progressive, quoi surveiller lors de l'arrêt, etc.

*Attention: lors du retrait de Rx, retrait des risques, mais les bienfaits recherchés disparaissent aussi

Ex: AAS ; pas de saignements gastro-intestinal (plus fréquents) mais I.M. ou AVC (moins fréquents)



02



Impact du TNC sur le **suivi des maladies chroniques:**

- cibles et objectifs thérapeutiques
- + - intensité de la thérapie et du suivi

Impact du TNC sur le **proche aidant**



Échelle de fragilité



Clinical Frailty Scale*



1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.



2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.



3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.



4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.



5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.



6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.



7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).



8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.



9. Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help:

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008;
2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

Traitement de l'hypertension



Table 1. Schematic Representation of the Various BP Profiles in Older Subjects

Age, y	SBP	DBP	BP Regulation Physiopathology	Main Risks	Better BP Risk Marker	Management
65–80	↑↑	↑	High PR and AS	CV complications, cognitive decline	High SBP	Physical activities, assess TOD and global CVR, medical tt (SBP <140)
65–80	↑	↔↓	High AS	CV complications, cognitive decline	High SBP, PP, low DBP	Physical activities, assess TOD and global CVR, medical tt (SBP <140)
>80	↑↑	↔↓	High AS	CV complications, falls	High PP, low DBP, OH	CGA, medical tt (SBP <150 or SBP <140 according functional status)
>80	↔↓	↓↔	High AS and comorbidities	CV complications, falls, loss of autonomy	Normal/low SBP, low DBP; normal/high PP, OH	CGA, deprescribing if SBP <130 or OH, fight polypharmacy

AS indicates arterial stiffness; BP, blood pressure; CGA, Comprehensive Geriatric Assessment; CV, cardiovascular; CVR, cardiovascular risk; DBP, diastolic blood pressure; OH, orthostatic hypertension; PP, pulse pressure; PR, peripheral resistance; SBP, systolic blood pressure; TOD, target organ damage; and tt, treatment.



Cas clinique

Dame de 76 ans

ATCD

Maladie Alzheimer

IM STEMI

Angioplastie coronaire dr

AVC prob (?)

DLP/ HTA

Cancer sein 2014, récidence 2016

MMSE : 7/30 <-- 18/30+
(07/2020) <-- 22/30 (10/19)
Horloge : 1/3
Mini-GDS : 0/4 (forte probabilité
d'absence de dépression)





Cas clinique

PRP

Patiente présente hypotension

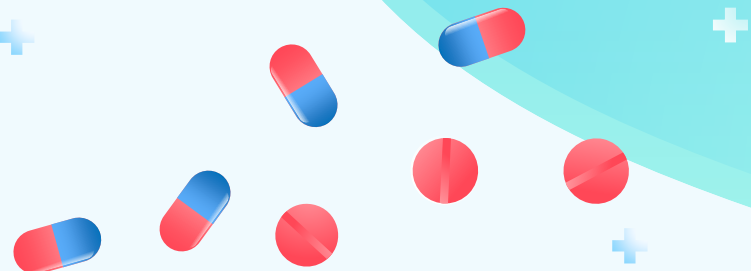
Médicaments

Amlodipine 2.5 mg 1 co DIE

Bisoprolol 5 mg 1/2 co DIE



Date	Heure	TA/FC
14 nov	13h00	124/45. FC : 49
16 nov	09h00	100/44. FC : 50
17 nov	13h09	117/53. FC : 49
18 nov	12h10	124/55. FC : 49
21 nov	16h00	136/45. FC : 48





Cas clinique

Intervention: Cesser amlodipine et diminuer bisoprolol à 1.25 mg die.

Suivi: Appel au conjoint depuis cessation norvasc et diminution monocor. Patiente n'est pas étourdie.

Valeurs de TA:

125/48 pouls 51

148/67 pouls 50

116/48 pouls 50

131/50 pouls 50



Traitement du diabète

- Patients âgés plus à risque d'hypoglycémie
- Insuffisance rénale
- Diminution sécrétion glucagon

- Assurer traitement sans hypoglycémie
- Choix des molécules (iDPP4/Effet neuroprotecteur GLP1)
- Ajustement des doses
- Disparité entre HbA1c et glycémies → Se fier glycémies



Cible HbA_{1c} selon caractéristiques des patients



Taux d'HbA _{1c} (%)	Cibles pour la maîtrise glycémique
≤ 6,5	Adultes atteints de diabète de type 2, en vue de réduire le risque de MRC et de rétinopathie en présence d'un faible risque d'hypoglycémie*
≤ 7,0	CHEZ LA PLUPART DES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 1 OU DE TYPE 2
7,1 ↓ 8,5	Dépendance fonctionnelle* : 7,1 à 8,0 % Hypoglycémie grave récurrente et/ou non-perception de l'hypoglycémie : 7,1 à 8,5 % Espérance de vie limitée : 7,1 à 8,5 % Personne âgée fragile et/ou atteinte de démence† : 7,1 à 8,5 %
	Prévenir les taux d'HbA _{1c} plus élevés, afin de réduire au minimum le risque d'hyperglycémie symptomatique et de complications aiguës et chroniques

Fin de vie : Mesure du taux d'HbA_{1c} non recommandée. Prévenir l'hyperglycémie symptomatique et tout risque d'hypoglycémie.
 * Selon la classe d'antihyperglycémifiants utilisée et les caractéristiques de la personne.
 † Voir le chapitre Le diabète chez les personnes âgées, p. S283.

figure 1. Cibles recommandées pour la maîtrise glycémique
 HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée.



Corrélation entre HbA1c et glycémies

Table 1

Correlation between A1C and estimated mean glucose values

A1C values (%)	5.5-6.5	6.5-6.9	7.0-7.4	7.5-7.9	8.0-8.5
Estimated mean glucose (mmol/L)	6.2-7.7	7.8-8.5	8.6-9.3	9.4-10.1	10.2-10.9

A1C, glycated hemoglobin.



Cibles glycémiques et HbA1C chez les personnes âgées



Table 1
Glycemic targets in older people with diabetes

Status	Functionally independent	Functionally dependent	Frail and/or with dementia	End of life
Clinical Frailty Index*	1-3	4-5	6-8	9
A1C target	≤7.0%	<8.0%	<8.5%	A1C measurement not recommended. Avoid symptomatic hyperglycemia or any hypoglycemia.
<i>Low-risk hypoglycemia</i> (i.e. therapy does not include insulin or SU)				
A1C target		7.1-8.0%	7.1-8.5%	
<i>Higher-risk hypoglycemia</i> (i.e. therapy includes insulin or SU)				
CBGM				
Preprandial	4-7 mmol/L	5-8 mmol/L	6-9 mmol/L	Individualized
Postprandial	5-10 mmol/L	<12 mmol/L	<14 mmol/L	

A1C, glycated hemoglobin; CBGM, capillary blood glucose monitoring; SU, sulfonylurea.

* Clinical Frailty Score (1 - very fit to 9 - terminally ill). Please see [Figure 1](#).



Cas clinique

Homme 89 ans

Demande de consultation
Étourdissement + fréquent x 1
semaine.
Cause médicamenteuse?

ATCDs:

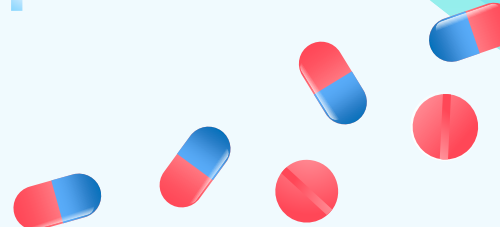
HTA
IRC
Diabète type 2
HBP
MCAS

Médicaments:

- Gliclazide MR 60 mg die
- Metformine 250 mg BID

HbA1C 6.7%

Appel au patient: glycémie
ce matin 4.6. hier 5.8
Réveils nocturnes, étourdi.





Cas clinique

Intervention

Cesser gliclazide sécurité loi 31
Capteur FreeStyleLibre

Suivi

30 novembre - 13 décembre 2021
Taux glucose moyen: 7.8mmol/L
% au dessus de la plage cible: 17%
% dans la plage cible: 83%
% au-dessous de la plage cible: 0%

1 hypoglycémie: 89min, au lever le
1er décembre ad +/- 3.8mmol/L

Sx hypoglycémie ressenti:
Étourdissement-faiblesse
A contacté sa fille

Patient se dit plus solide et moins
étourdi suite à notre intervention



Traitement des dyslipidémies

Myopathies sous statines

Facteurs de risque liés au patient:

- Âge avancé (>80 ans)
- Sexe féminin
- Faible indice de masse corporelle (IMC < 21)
- Maladies chroniques: hypothyroïdie non traitée, insuffisance rénale et hépatique
- Consommation excessive d'alcool

Facteurs de risque liés au traitement:

- Dose élevée de statine
- Diabète



Traitement des dyslipidémies

Gestion des statines > 80 ans

- Si espérance de vie < ou égale à 5 ans
- En prévention primaire: traitement non suggéré
- En prévention secondaire: maintenir ou cesser le traitement.

Exemple démence sévère en fin de vie, à cesser



Cas clinique

Dame de 77 ans

Poids: 40.9 kg

Taille: 160 cm

IMC: 16 (< 21)

ATCDs:

Démence

Dépression/Trouble anxieux

Colite ulcéreuse collagénique

MVAS

AVC sylvien

DLP

HypoT4

SAHS-CPAP

RGO/Gastrite ASA

Ostéoporose

IRC: ClCr: 38 ml/min selon poids
(formule C-G)

Fonctions cognitives:

- MMSE = 25/30

- MoCA = 1+16 = 17/30

- Horloge = 1/3

- Trail Making-B = Échec,
incapable de le faire (abandonne
avant la fin, consignes répétées
plusieurs fois)





Cas clinique

PRP

Faiblesses dans les jambes lorsque se lève la nuit. Crampes dans les mollets. Effet secondaire au rosuvastatine?

Médicaments

Rosuvastatine 30 mg DIE
(équivalent à atorvastatine 60 mg DIE)

Dernier bilan lipidique:

Avril 2021
LDL 2.39; non-HDL 2.77

Intervention:

Diminuer rosuvastatine à 5 mg DIE





03

Problèmes de santé mentale associés aux TNC

Interventions privilégiées à cet égard



Point de départ

Parfois difficile de discerner évolution de la pathologie psychiatrique vs apparition, développement TNC et vice et versa!

- Schizophrénie
 - MAB
- Dépression



1) Schizophrénie: augmente le risque de TNC x 2
Ne disparaît pas avec TNC. AP à vie...

Évolution avec âge: Troubles cognitifs, 3 trajectoires:

- Déficits cognitifs stables: 50%
- Léger déclin à l'âge avancé: 40%
- Déclin rapide à l'âge avancé: 10%

	Délires: convictions inébranlables, non conformes à la réalité, ne répondant pas à la logique	Hallucinations: perceptions sensorielles (un ou plusieurs sens), sans stimulus réel
Schizophrénie	paranoïde, de référence, grandiose, somatique, érotomane, nihiliste	surtout auditives
TNC	délires de vol et d'identité (sosies, imposteurs)	surtout visuelles



Tx psychose dans les TNC, antipsychotiques pour tous?





Interventions privilégiées



Antipsychotiques

Si Sx psychotiques SÉVÈRES
Seul avec indication au Canada:
risperidone
AP typiques: + d'EI = urgence
seulement



Remédiation cognitive, résolution de problèmes



EI et risques

REP, TNC, Somnol, HTO, antichol,
chute
Mortalité augm X 1.5 (infection/CV)
ACV: risperidone x 3,2; olanzapine
x 1,8; risque absolu de 1%



Entraînement aux habiletés sociales



Diminution dose AP

Pourrait améliorer cognition



TCC, ECT

2) Maladie affective bipolaire

Que se passe-t-il en vieillissant?

- Moins de Sx de manie, moins de psychose, + de dépression
- + de récurrences
- Même taux rémission
- Moins d'hospitalisation
- Augmentation impact fonctionnel
- Comorbidité: ROH, substances
- + de maladies physiques:
 - Syndrome métabolique: plus de 50%
 - HTA: 45-70%
 - DB: 18-31%
 - MCAS: 9-49%
 - MPOC: 4-15%
 - Endo: 17-22%
 - Atopie: 9-49%
- + de mortalité : diminution espérance de vie de 10 ans

TNC en MAB



- TNC fréquents dans MAB pendant épisodes affectifs et peuvent persister en euthymie chez presque 1/2 des patients. + chez patients MAB âgés.
- Incertain si Tx épisodes affectifs peut modifier le risque cognitif
- Certains Rx affectent la cognition
- Le lithium **n'est pas** associé à une toxicité cognitive **sauf s'il y a intoxication**. Aurait même des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs
- Autres stabilisateurs de l'humeur ne sont pas dénués d'EI
- Pas évidence de progression, de déclin accéléré ou d'augm risque TNC





Interventions privilégiées



Stabilisateurs de l'humeur

- Doses + faibles chez patients âgés
- Valider interactions
- Avec monitoring approprié associé: état mental et physique et laboratoires régulièrement



Abus de substances



Révision profil Rx pour éliminer molécules pouvant affecter cognition



Éval et Tx des comorbidités

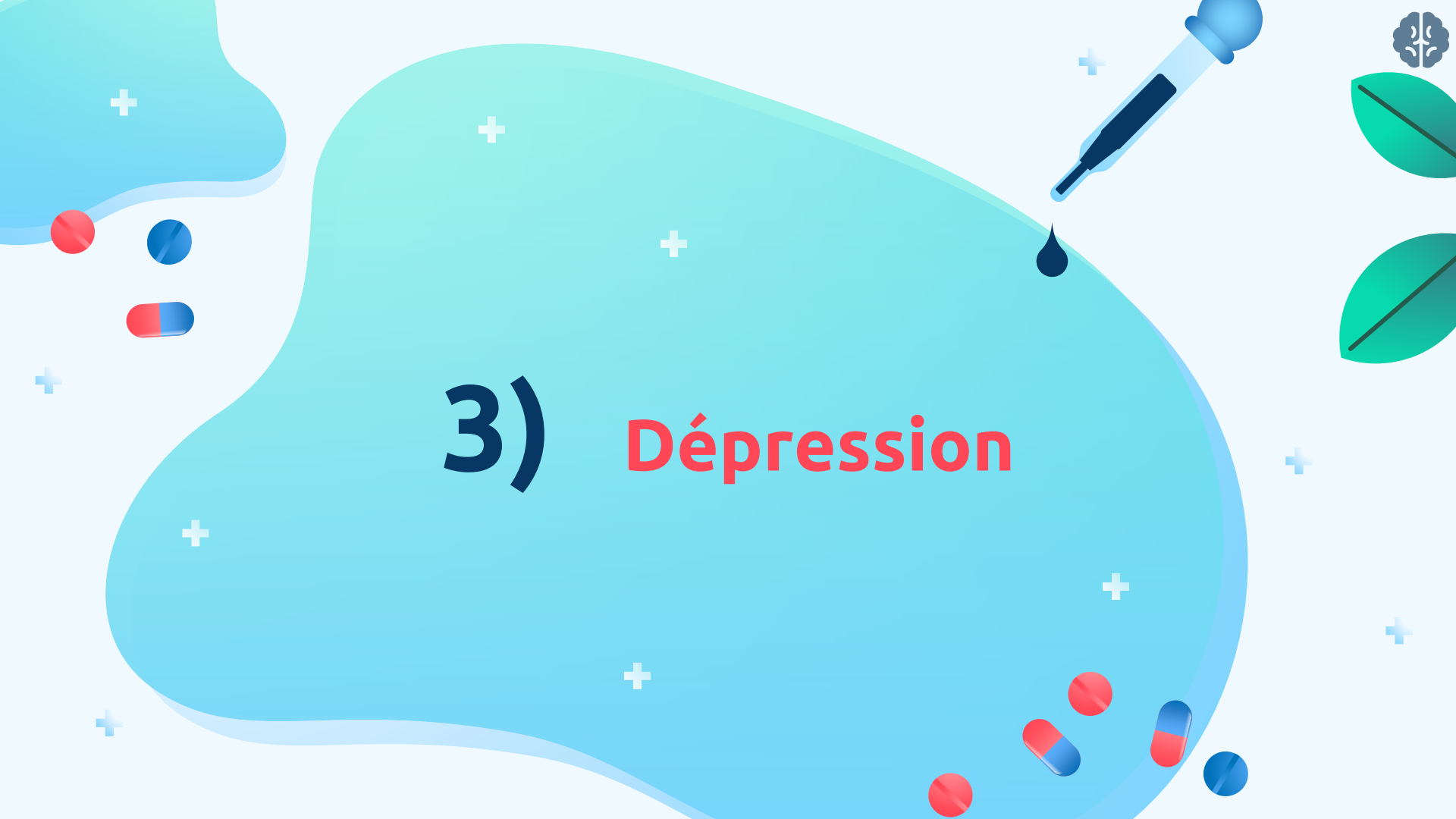
Obésité, Db II, apnée, etc



Éval et Tx comportements à risque

Sexuel, diète, impulsivité, accident, tabagisme, sédentarité

3) Dépression



Dépression ou TNC?

Dépression

TNC

Dysfonction exécutive
Ralentissement du traitement de l'information
Ralentissement psychomoteur
Trouble attentionnel
Altération de la mémoire de travail et récupération



Distinction

Trouble dépressif récurrent

+ il y a d'épisodes, + le TNC s'aggrave
Hx dépression = augm risque TNC X 2

Dépression tardive

Risque trouble cognitif léger 25-50% (3-6% population générale)
Déclin cognitif + rapide
Augm risque Alzheimer X 3

Dépression prodrome Alzheimer

Sx dépressifs accélèrent conversion trouble cognitif léger en Alzheimer
Trouble cognitif léger + dépression = augm risque Alzheimer X 2





30-50% patients Alzheimer

50% TNC vasculaire

50% démence à corps de Lewy



Interventions privilégiées



Antidépresseurs

Études non concluantes sur efficacité dans dép sec à TNC

Choix selon profil favorable

- !!! SIADH, HDH sous ISRS
- QTc citalopram et escitalopram
- Éviter antichol.



Psychothérapie



Activité physique



En TNC

- Réminiscence
- Validation
- *PATH: problem adaptation therapy* (résolution de problèmes, adaptation à l'environnement, implication de l'aidant)



ECT

CONCLUSION

1. Bénéfices, risques, plan
2. Ajuster cibles Tx Mx chroniques à chaque patient
3. Ne pas négliger santé mentale
4. Garder le proche aidant à l'oeil



MERCI!

Questions?

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon** and infographics & images by **Freepik**



Références

Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013;43:2017-2026.

Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2015;41:1095-1104.

Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012;140:113-124.

Schwert C, Stohrer M, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Schröder A. Neurocognitive profile of outpatients with unipolar depressive disorders. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2019 Nov;41(9):913-924. doi: 10.1080/13803395.2019.1634180. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31437083.

Dzierzewski JM, Potter GG, Jones RN, Rostant OS, Ayotte B, Yang FM, Sachs BC, Feldman BJ, Steffens DC. Cognitive functioning throughout the treatment history of clinical late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Oct;30(10):1076-84. doi: 10.1002/gps.4264. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25703072; PMCID: PMC4545467.

Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, Knittle H, Ahern E, Gload T. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019 Oct;6(10):851-861. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30291-3. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31422920.

Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Anderson SJ, Begley A, Holm M, Rogers JC, Reynolds CF 3rd, Mulsant BH. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2012 Mar;14(2):198-205. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.00995.x. PMID: 22420595; PMCID: PMC3379872.