
Pharmacothérapie des troubles psychopathologiques

Introduction

Généralités

Sous le diagnostic de « déficience intellectuelle » (DI) s'inscrit en réalité un ensemble très hétérogène de troubles et de syndromes d'étiologies variées, dont la caractéristique commune est la présence d'un trouble des fonctions cognitives et d'un retard adaptatif. La DI est un problème de santé publique important, de par sa prévalence, son évolution chronique et les nombreux troubles associés (comorbidités) qui peuvent se présenter au cours de la vie des sujets atteints.

L'idée que les personnes qui présentent une DI puissent également souffrir d'autres troubles mentaux associés est largement acceptée depuis les années 1980-1990. Chez l'adulte, la prévalence des troubles psychiatriques associés à la déficience intellectuelle est estimée entre 14,4 et 40,9 % (Meltzer et coll., 1995 ; Paul et Ayub, 1996 ; Deb et coll., 2001 ; Cooper et coll., 2007). Cette variation importante dans l'estimation de la prévalence est due aux différences de méthodologies des études, au polymorphisme clinique de la DI, ainsi qu'aux difficultés de son évaluation diagnostique. Les troubles psychiatriques sont plus difficilement diagnostiqués lorsque la déficience est importante, car les sujets ont plus de mal à décrire leurs symptômes. Malgré une estimation élevée de la prévalence, les troubles psychiatriques associés à la DI restent sous-diagnostiqués (Santosh et Baird, 1999) et l'usage des médicaments psychotropes reste mal défini et paradoxalement fréquent. Ainsi, bien souvent en pratique, les patients avec DI sont polymédiqués, sans qu'une évaluation précise des bénéfices et risques de cette polymédication n'ait été réalisée. Même si les personnes avec DI constituent une population clinique très hétérogène, elles font l'objet du taux de prescription de psychotropes le plus élevé (Matson et Shoemaker, 2011).

Chez l'enfant et l'adolescent déficients, on retrouve également une prévalence très importante de la plupart des troubles mentaux, bien supérieure à celle retrouvée en population générale. Emerson et Hatton (2007) retrouvent

une prévalence des troubles mentaux égale à 36 % chez les enfants et adolescents avec DI, contre 8 % chez des enfants au développement typique (Emerson et Hatton, 2007). Les données scientifiques sur les modalités de prescriptions des psychotropes pour des comorbidités psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent avec DI sont très faibles (Handen et Gilchrist, 2006). Les prescriptions se font donc en référence aux usages de prescription chez les enfants et adolescents sans DI.

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge pharmacologique des troubles psychiatriques associés se doit de prendre en compte les particularités de la DI. Beaucoup de questions se posent lors de la mise en route d'un traitement médicamenteux (par exemple, quel est le traitement médicamenteux optimal d'un épisode dépressif chez une personne déficiente ? Ou encore, quel traitement proposer devant des troubles du comportement chez un adolescent avec une déficience intellectuelle modérée ?). En effet, la difficulté est que ces questions renvoient aux caractéristiques des troubles associés et aux critères cliniques ainsi qu'aux outils disponibles pour les évaluer, ceux-ci étant malheureusement encore peu connus. À titre d'illustration, la question du traitement médicamenteux renvoie à celle de la physiopathologie des troubles psychiatriques lorsqu'ils sont associés à la DI : un trouble dépressif chez une personne déficiente est-il du même ordre que celui chez un sujet sans déficience ? Comment évaluer l'état dépressif (et sa rémission ?) chez une personne qui ne peut renseigner convenablement les échelles diagnostiques habituelles de la dépression, ou qui ne peut exprimer son ressenti et ses pensées aussi clairement qu'un sujet sans déficience ?

Le constat d'une sur-prescription médicamenteuse

Du fait de la complexité habituelle des tableaux cliniques et des difficultés relatives à l'examen ou à l'entretien clinique, il existe en pratique une « tendance » chez les praticiens à instaurer un traitement pharmacologique devant la moindre manifestation symptomatique d'autant plus qu'elle est « bruyante » chez une personne avec DI, et cela, sans évaluation globale de la situation. Ces prescriptions conduisent ainsi rapidement à des situations de polymédication.

Dans une étude longitudinale sur une période de 17 mois, Lott et coll. examinent les traitements prescrits à 2 333 sujets avec DI à l'aide des registres de pharmacie issus de Medicaid²⁷³. Ils notent que 62 % des sujets de cet

273. Medicaid est un programme créé aux États-Unis qui a pour but de fournir une assurance maladie aux individus et aux familles à faibles revenus et ressources.

échantillon reçoivent plus d'un traitement psychotrope, et que 36 % ont plus de trois traitements psychotropes différents (Lott et coll., 2004). Les traitements les plus prescrits sont les anticonvulsivants (34 %, sans qu'on sache s'ils sont prescrits en raison d'une épilepsie associée), les antipsychotiques (32 %), les antidépresseurs et les anxiolytiques (respectivement 17 % et 12 %).

Dans une étude néerlandaise suivant la même méthodologie, de Kuijper et coll. retrouvent, eux aussi, un taux élevé de prescription de neuroleptiques chez les sujets déficients intellectuels. Dans leur échantillon de 2 373 sujets, environ 1/3 se voyait prescrire au moins un traitement neuroleptique. Dans la majorité des cas (78 %), ce traitement est prescrit depuis plus de 10 ans, et dans environ 60 % des cas, la prescription est motivée par des troubles du comportement. Dans 22 % des cas seulement, les neuroleptiques étaient prescrits en raison d'un trouble psychotique (de Kuijper et coll., 2010). Les auteurs concluent au décalage important entre les recommandations de prescriptions établies par les *guidelines* néerlandais et l'usage clinique courant, avec notamment une prescription de neuroleptique essentiellement liée à la survenue de troubles du comportement, et cela sur une durée supérieure à 10 ans.

En conséquence, on peut souligner la rareté des études portant spécifiquement sur la prise en charge médicamenteuse des troubles psychiatriques chez les personnes avec DI, notamment en cas de troubles anxieux (Senécal et coll., 2011) ou de troubles de l'humeur (Hurley, 2006). Par ailleurs, il est important de noter que les traitements psychotropes (et en première ligne les neuroleptiques) prescrits chez les personnes avec DI, ne le sont pas directement en raison d'un trouble psychiatrique comorbide clairement diagnostiqué, mais plutôt de manière empirique et essentiellement face à des comportements problèmes, pour lesquels il n'est pas précisé de diagnostic psychiatrique clairement établi (Dessibourg et Lambert, 2007).

Prescription hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

Les prescriptions médicamenteuses ne sont pas toujours en rapport avec un diagnostic médical établi et pour lequel une prescription médicamenteuse est autorisée. Ainsi, dans leur étude, Holden et Gitlesen notent que 37 % des sujets avec DI sont traités par des psychotropes. Parmi ceux recevant des antipsychotiques, le diagnostic de psychose n'est posé que dans 23 % des cas. De même, seuls 31 % des sujets traités par antidépresseurs ont un diagnostic de dépression. Enfin dans 30 % des cas, des psychotropes sont prescrits sans aucun diagnostic psychiatrique posé ou sur la vague notion de « trouble du

comportement » comme seule indication de cette prescription (Holden et Gitlesen, 2004).

Haw et Stubbs (2005) ont étudié les prescriptions hors AMM chez 56 sujets adultes avec DI. Dans cette population, ils observent la prescription d'au moins un psychotrope dans 68 % des cas et l'usage de molécules hors AMM dans 46 % des cas (Haw et Stubbs, 2005). Par ailleurs, seul 6 % des patients ont été spécifiquement informés des prescriptions hors AMM, les médecins considérant pour la plupart que les personnes avec DI n'auraient pas pu comprendre cette information.

Une efficacité mal définie

Si l'évaluation des troubles psychiatriques des sujets avec DI est insuffisante, il en est de même pour l'efficacité des traitements psychopharmacologiques, très souvent prescrits dans cette population. On dispose de très peu d'études évaluant l'efficacité des traitements psychotropes prescrits dans la DI. Dans une revue de la littérature sur les traitements pharmacologiques utilisés dans la déficience intellectuelle, Matson et coll. (2000) constatent d'importants biais méthodologiques dans la majorité des études. Il indique « qu'un grand nombre de psychotropes a été prescrit pour des troubles psychologiques divers et des troubles du comportement, la plupart de ces prescriptions ne sont pas basées sur des données scientifiques établies, n'ont pas été évaluées convenablement et ne suivent pas, en général, les recommandations de bonne pratique pour le traitement des personnes avec déficience ».

Les prescriptions motivées par un diagnostic médical de trouble psychiatrique comorbide, sont minoritaires (Matson et Shoemaker, 2011). Alors que les données scientifiques montrent que la prise en charge éducative et psychologique des troubles du comportement chez les sujets avec DI est efficace, les professionnels recourent très fréquemment aux seuls traitements psychotropes pour lesquels on ne dispose pas de preuve d'efficacité ni d'innocuité (Matson et coll., 2012 ; Sturmey, 2012). Il est essentiel que la prise en charge des sujets avec DI soit multidisciplinaire, en raison de la complexité des tableaux cliniques souvent observée, et qu'elle utilise une approche « intégrative », combinant des interventions psychologique, sociale et pharmacologique.

Bonnes pratiques de prescription du traitement

D'une manière générale, les traitements pharmacologiques psychotropes doivent être proposés dans une approche globale incluant un abord psychothérapeutique indispensable et la prise en compte des facteurs de risque psychologiques, sociaux et environnementaux des sujets (OPEPS, 2006).

Les médicaments psychotropes recouvrent essentiellement les neuroleptiques, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les anxiolytiques et les hypnotiques, ces deux derniers étant majoritairement représentés par les benzodiazépines. Ces traitements pharmacologiques peuvent donner lieu à des effets indésirables, et des interactions médicamenteuses. Le patient, sa famille, son représentant légal ou sa personne de confiance, doivent recevoir une information précise afin d'améliorer la compréhension du traitement et donc l'observance et le suivi. Avant d'instaurer un traitement pharmacologique, il est également indispensable d'obtenir le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, de s'assurer de l'absence de contre-indication et d'évaluer le rapport bénéfice-risque.

Les professionnels de santé disposent, concernant l'usage des psychotropes, de recommandations pré-thérapeutiques et de données relatives à leur efficacité et leur tolérance que tout prescripteur doit s'efforcer de prendre en compte (OPEPS, 2006 ; Millet et coll., 2014). Les patients doivent aussi impérativement être suivis régulièrement afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit qui leur est prescrit. Si certains médicaments sont prescrits au long cours, comme par exemple les antipsychotiques dans la schizophrénie, d'autres comme les benzodiazépines nécessitent des prescriptions brèves et une diminution progressive des posologies afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Au-delà de ces règles « universelles » de prescriptions des psychotropes, d'autres précautions doivent être respectées chez les sujets avec DI qui apparaissent plus vulnérables à la survenue d'effets secondaires. D'une part, il semble important que le traitement soit débuté à plus petite dose initiale que chez les sujets sans DI, et augmenté de façon plus lente et progressive (*start slow and go slow*), en particulier en population d'enfants ou de personnes âgées afin de tenir compte des aspects neuro-développementaux et métaboliques (Hässler et Reis, 2010). D'autre part, pour mieux évaluer l'efficacité des psychotropes il est conseillé chez les personnes avec DI, d'utiliser des échelles de cotation adaptée des troubles que l'on veut traiter. Le clinicien pourra par ce biais, réaliser un monitoring des effets du traitement sur les symptômes ciblés et mieux repérer l'atteinte de l'objectif dans un contexte

où les personnes avec DI peuvent être en difficulté pour exprimer leur ressenti des effets du traitement.

Particularités psychiatriques propres à certains syndromes génétiques

Il est important de mentionner que certains phénotypes psychiatriques sont régulièrement retrouvés dans des syndromes génétiques associés à une déficience intellectuelle. On peut citer le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité ou les troubles anxio-dépressifs fréquents dans le syndrome de l'X fragile, les troubles du sommeil et du comportement dans le syndrome de Smith Magenis, ou encore le risque élevé d'évolution vers la schizophrénie dans le syndrome de délétion du 22q11.

Objectif et champ de notre revue

Afin de rendre plus pratique et pertinente du point de vue clinique notre revue de la littérature, nous l'avons centrée sur les traitements psychopharmacologiques des troubles associés et non par classe médicamenteuse. Aussi, aborderons-nous dans cette communication la prise en charge médicamenteuse des troubles psychiatriques et des troubles fonctionnels le plus souvent associés à la déficience intellectuelle. Pour des raisons pratiques, nous ne traiterons pas spécifiquement dans cette communication de la prise en charge pharmacologique des TSA (troubles du spectre autistique) souvent associés à une DI. Nous conseillons à ce sujet aux lecteurs de consulter les recommandations de bonnes pratiques de la HAS/ANESM²⁷⁴, ainsi que le rapport de Baghdadli et collaborateurs (Baghdadli et coll., 2007 ; HAS, 2012). Nous n'aborderons pas non plus le traitement spécifique de l'épilepsie, ni les innovations thérapeutiques proposées dans certains syndromes génétiques fréquemment associés à une DI (trisomie 21 et X fragile notamment).

Méthodologie

Une revue systématique de la littérature a été menée en utilisant les bases de données bibliographiques²⁷⁵ Pubmed-MEDLINE (*National Library of*

274. HAS : Haute autorité de santé ; ANESM : Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux.

275. Pubmed-MEDLINE : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> ; PsycINFO : <http://www.apa.org/psycinfo/> ; Cochrane Database of Systematic Reviews : <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> ; la BIU de Montpellier : <http://www.biu-montpellier.fr/florabium/jsp/shibboleth/index.jsp>

Medicine, États-Unis), PsycINFO (*American Psychological Association*, États-Unis) et *Cochrane Database of Systematic Reviews* interrogées à partir de la plateforme Ebsco de la BIU de Montpellier.

La recherche s'est limitée aux publications des dix dernières années (de 2004 à 2014) en langue anglaise ou française.

Une première recherche générale d'articles sur les traitements médicamenteux dans la déficience intellectuelle a été effectuée avec extraction des revues de la littérature, revues systématiques et méta-analyses utilisant les termes issus du thesaurus de chacune des bases (*Intellectual Disability/Intellectual Development Disorder AND drug therapy*). Puis des recherches sur chacune des thématiques suivantes ont été effectuées séparément : troubles du comportement, agressivité, automutilation, comportements stéréotypés, troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire, pica, comorbidités psychiatriques, troubles de l'attention et hyperactivité, anxiété, dépression, troubles de l'humeur, psychose et schizophrénie. Enfin, des recherches complémentaires ont été réalisées manuellement dans les cas suivants : recherches élargies sur l'association de la DI à certaines comorbidités psychiatriques ; recherches sur les résumés ou sur des dates antérieures quand la recherche initiale ne proposait pas de réponse avec les termes du thesaurus, ou sur la période choisie ; et recherches en texte libre.

Les termes utilisés ont été les suivants : *drug therapy, intellectual disability, intellectual development disorder, child development disorders, pervasive development disorders, behavior disorders, self-injurious, challenging behavior, aggressive behavior, behavior problems, stereotypic movement disorder, stereotyped attitudes, stereotyped behavior, sleep, sleep disorders, feeding behavior, eating disorders, feeding and eating disorders of childhood, eating behavior, pica, comorbidity, attention deficit disorder with hyperactivity, hyperkinesis, attention deficit disorder, anxiety disorders, anxiety, depressive disorder, depression, major depression, affective disorders, bipolar disorder, mania, seasonal affective disorder, premenstrual dysphoric disorder, schizoaffective disorder, affective psychosis, schizophrenia, schizophrenia and disorders with psychotic features.*

Au total, 407 articles ont été identifiés. Les articles pertinents ont été sélectionnés après lecture du titre et du résumé. Après élimination des doublons, 105 articles ont été retenus pour la rédaction de ce chapitre.

Revue de littérature : pharmacothérapie des troubles fonctionnels et psychiatriques associés à la DI

Troubles du comportement

Introduction, épidémiologie des troubles du comportement chez les sujets avec DI

Les troubles du comportement sont fréquents chez les individus avec une déficience intellectuelle, indépendamment de l'âge, du sexe ou de la catégorie socio-économique. Les données actuelles de la littérature suggèrent que la prévalence de ces troubles en population d'adultes et d'enfants avec DI se situe entre 10 et 62 % (Hässler et Reis, 2010). Cette variabilité forte dans les taux de prévalence est liée à la variabilité clinique de ces troubles. En effet, certains auteurs distinguent dans leur estimation, comportements déviants, hétéro-agressifs et auto-agressifs, tandis que d'autres regroupent tous les comportements perturbés sous le même terme de « trouble du comportement » (en anglais : *disruptive behavior*).

Dans la littérature, existe aussi une grande hétérogénéité des terminologies pour désigner les troubles du comportement (*aggression, aggression-related behavior, impulsive behavior, impulse control disorder, maladaptive behavior, externalizing behavior, self-injurious behavior, challenging behavior, hyperactivity* ; Hässler et Reis, 2010), ce qui limite la clarté des résultats des études publiées et des préconisations qui en découlent.

Stratégie diagnostique, intérêt de l'analyse fonctionnelle

Avant d'aborder le traitement médicamenteux des troubles du comportement chez les sujets avec DI, il est indispensable de préciser le cadre de leur évaluation initiale qui a une importance capitale et dont dépend tout l'abord thérapeutique. Une difficulté majeure que rencontrent les cliniciens, réside dans l'identification des facteurs explicatifs ou de l'étiologie des troubles du comportement. On peut distinguer deux situations : le cas où le comportement troublé apparaît sans substrat organique (étiologie) et s'apparente ainsi à une comorbidité psychiatrique de la DI ; et le cas le plus fréquent où le trouble du comportement est « secondaire » à un problème organique (atteinte douloureuse d'un organe, infection, traumatisme...), psychosocial ou environnemental (Rush et Frances, 2000 ; Holden et Gitlesen, 2008). Cette seconde situation est souvent observée chez des personnes avec DI sévère pour qui, le comportement déviant devient le seul moyen de communiquer leurs besoins. Les cliniciens doivent donc être extrêmement prudents lors de l'évaluation des troubles du comportement, ne pas conclure

hâtivement à leur origine primaire ce qui conduit souvent à mettre en place un traitement médicamenteux symptomatique en première intention sans diagnostiquer ni traiter la cause sous-jacente (Tyrrer et coll., 2008). Ainsi, l'analyse fonctionnelle des troubles du comportement aurait-elle une efficacité supérieure aux traitements pharmacologiques (Matson et Shoemaker, 2011) dans la mesure où elle permet, parfois à elle seule, d'identifier les facteurs étiologiques et de les éliminer lorsque cela est possible.

Traitement pharmacologique des troubles du comportement

Les études actuelles montrent que 12 à 46 % des individus avec DI reçoivent des psychotropes en raison de problèmes de comportement (Hässler et Reis, 2010). Les modalités de prescriptions varient selon certaines caractéristiques des patients. En effet, les individus vivant en institution, qu'ils soient enfants ou adultes, reçoivent significativement plus de traitements psychotropes que ceux pris en charge en ambulatoire ou en hospitalisation de jour. Plusieurs causes peuvent être évoquées pour expliquer ce constat, comme par exemple une sévérité des troubles plus importante chez les personnes vivant en institution (Stolker et coll., 2002 ; Bildt et coll., 2006). Les adultes avec DI reçoivent plus fréquemment des traitements psychotropes que les enfants présentant les mêmes troubles et cela à des doses plus importantes (Hässler et Reis, 2010).

Certains auteurs ont souligné que les psychotropes étaient le traitement le plus fréquent des troubles du comportement chez les sujets avec DI, qu'ils soient adultes ou enfants (Holden et Gitlesen, 2004). Les antipsychotiques atypiques (APA) sont les plus fréquemment prescrits chez les adultes (Rana et coll., 2013), les enfants et les adolescents (Lohr et Honaker, 2013) avec ou sans DI pour traiter les troubles du comportement. Selon une méta-analyse de 2009, les APA bénéficient d'un nombre plus faible d'effets indésirables, en particulier extrapyramidaux, que les antipsychotiques classiques (APC) pour une efficacité comparable (Leucht et coll., 2009). Pour toutes ces raisons, une revue destinée aux pédiatres (*Pediatric Annals*) recommande que la prescription initiale d'APA soit faite par un pédopsychiatre (Lohr et Honaker, 2013).

Efficacité et niveau de preuve des molécules les plus fréquemment utilisées dans le traitement pharmacologique des troubles du comportement

Dans une revue de littérature, Hassler et Reis ont comparé les stratégies médicamenteuses utilisées pour la prise en charge des troubles du comportement chez des sujets avec DI et sans DI du même âge. Les résultats montrent que les stratégies thérapeutiques sont sensiblement les mêmes (Hässler et Reis, 2010).

Le tableau I ci-dessous présente la liste des échelles les plus fréquemment utilisées dans les revues analysées pour le diagnostic et la mesure de l'intensité des troubles du comportement des patients avec DI. Ces échelles sont également utilisées après l'instauration du traitement pharmacologique pour en mesurer l'efficacité.

Tableau I : Principales échelles de mesures utilisées pour caractériser les troubles du comportement chez les patients avec une déficience intellectuelle

Échelles	Source d'information	Construction
<i>Aberrant Behavior Checklist-ABC</i> Aman et coll., 1985	Cliniciens, enseignants, parents	58 items, 5 domaines
<i>Behavior Problem Inventory-BPI</i> Rojahn et coll., 1984	Personnes ressources auprès de l'enfant	29 items, 3 <i>constructs</i> (I) <i>self-injurious</i> (II) <i>stereotypic</i> (III) <i>aggressive/destructive behavior</i>
<i>Clinical Global Impression scale-CGI</i> Guy, 1976	Cliniciens	Échelle de cotation en 7 items : sévérité du trouble
<i>Nisonger Child Behavior Rating-Form-NCBR-F</i> Aman et coll., 1996	Parents, enseignants	Version parents : 66 items, 2 domaines, 6 sous-domaines (I) <i>social competence</i> (II) <i>problem behavior</i> (1) <i>conduct problem</i> (2) <i>insecure/anxious</i> (3) <i>hyperactive</i> (4) <i>self-injury/stereotypic</i> (5) <i>self-isolated/ritualistic</i> (6) <i>overly sensitive</i> Version enseignants : 66 items, domaines et sous-domaines identiques, à l'exception du (6) irritable
<i>Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation-NOSIE</i> Honigfeld et coll., 1976	Soignants	30 items, 6 <i>scales</i> (I) <i>social competence</i> (II) <i>social interest</i> (III) <i>neatness</i> (IV) <i>irritability</i> (V) <i>psychoticism</i> (VI) <i>psychomotoric retardation</i>
<i>Overt Aggression Scale-modified-OAS-M</i> Coccaro et coll., 1991	Parents ou enseignants	25 items, 4 domaines (échelle de Likert) (I) <i>verbal aggression</i> (II) <i>aggression against properties</i> (III) <i>self-injurious behavior</i> (IV) <i>aggression against others</i>
<i>Rating of Aggression Against People and/or property scale-RAAP</i> Kemph et coll., 1993	Cliniciens	<i>Global rating scale</i> , 1 item
<i>Schedule for Handicaps, Behavior and Skills-SHBS</i> Wing et Gould, 1978	Soignants, parents, rééducateurs	12 items

Rispéridone

La rispéridone est un antipsychotique atypique (APA) du groupe des antagonistes de la sérotonine et de la dopamine. Comparativement aux antipsychotiques de 1^{re} génération, les APA ont la même efficacité avec un profil plus acceptable d'effets indésirables, ce qui a induit une utilisation plus large de ces derniers comparativement aux antipsychotiques classiques. Les APA, la rispéridone en particulier, sont utilisés couramment en pratique clinique pour traiter différents troubles du comportement. La rispéridone bénéficie actuellement d'une autorisation dans différentes indications chez les enfants et cela dans plusieurs pays. Aux États-Unis, la rispéridone a eu l'autorisation de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2006 pour le traitement de l'irritabilité chez les enfants avec un trouble du spectre autistique (TSA) âgés de 5 à 16 ans (*Food and Drug Administration*, 2006). La rispéridone n'a pas l'indication actuellement aux États-Unis dans le traitement des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent avec une DI, mais la dernière revue de littérature de la *Cochrane Library* mentionne qu'elle est fréquemment utilisée en pratique clinique (Bezuidenhout et coll., 2012) dans la population pédiatrique tout comme chez les adultes (de Leon et coll., 2009). Au Royaume-Uni, la rispéridone a l'autorisation (EMC, 2010) chez les enfants et adolescents de 5 à 18 ans avec DI pour un traitement symptomatique de l'agressivité pour une durée de 6 semaines maximum (Bezuidenhout et coll., 2012).

La rispéridone bénéficie du plus grand nombre d'études et de publications pour son utilisation chez les enfants avec DI. Si l'on considère la tolérance et l'efficacité, dans cette population, la rispéridone peut être un traitement des troubles du comportement chez les enfants et adolescents et chez les adultes.

Plusieurs essais contrôlés randomisés (RCT) ont montré l'efficacité de cette molécule dans le traitement des troubles du comportement des individus avec DI. Ces RCT utilisent des échelles standardisées et validées pour mesurer l'efficacité de cette molécule. Ainsi plusieurs revues de littérature recommandent ce traitement à des doses allant de 0,5 à 4 mg/j (Gagiano et coll., 2005 ; Hässler et Reis, 2010). Il est noté que l'augmentation de la dose au-delà de 5 mg/j ou l'ajout d'autres molécules de type antipsychotique n'augmente pas l'efficacité mais augmente la fréquence des effets indésirables en particulier les effets extra-pyramidaux (de Leon et coll., 2009).

L'association de la prise en charge médicamenteuse et psychothérapeutique améliore l'efficacité thérapeutique. Ainsi un RCT multicentrique (24 semaines, 124 enfants avec DI, 4-13 ans) a montré une efficacité

supérieure sur les troubles du comportement, de la combinaison traitement médicamenteux par rispéridone plus entraînement parental (principes ABA) par rapport à la prise en charge médicamenteuse seule, et avec des doses de rispéridone plus faibles dans le groupe combinaison médicament plus entraînement parental (Aman et coll., 2009).

Autres antipsychotiques

- **Adultes**

On ne dispose pas de RCT pour la quétiapine, la ziprazidone, l'olanzapine et l'aripiprazole dans l'indication du traitement des troubles du comportement chez les adultes avec DI (Hässler et Reis, 2010). Des études de cas sont publiées sur de petits échantillons (Deb et Unwin, 2007). Quelques RCT ont étudié l'efficacité du zuclopenthixol dans les troubles du comportement de l'adulte, mais d'après le rapport de la *Cochrane Library* de 2004, les publications antérieures à 1999 ne permettent pas d'établir de recommandations.

- **Enfants et adolescents**

Les données sont plus nombreuses pour cette tranche d'âge. Ainsi, un RCT (effectué sur 8 semaines, chez 11 enfants de 6 à 14 ans) a montré une efficacité de l'olanzapine supérieure au placebo (Hollander et coll., 2006) pour traiter l'hyperactivité et l'irritabilité liées aux troubles du comportement chez les enfants et adolescents avec DI. La survenue d'une prise de poids importante (environ 3,4 kg) était cependant fréquente. Les mêmes conclusions ont été retrouvées par l'équipe de Handen (Handen et Hardan, 2006).

Une revue de la littérature sur l'utilisation de l'aripiprazole a souligné le manque de données disponibles sur cette molécule chez les sujets avec DI (Deb et coll., 2014), les seuls RCT disponibles concernant le traitement de l'impulsivité et de l'agressivité chez des enfants et des adolescents avec TSA associé à une DI (Oliver et Richards, 2010). Deux RCT (effectués sur 8 semaines, chez des enfants de 6-17 ans avec TSA et DI), l'un sur 218 sujets (Marcus et coll., 2009) et l'autre sur 98 sujets (Owen et coll., 2009), ont montré une efficacité de l'aripiprazole supérieure au placebo (échelles ABC et CGI) pour réduire des comportements auto-agressifs, hétéro-agressifs et l'irritabilité (Périsse et coll., 2012 ; Deb et coll., 2014). Une étude prospective ouverte (faite sur 14 semaines, chez 25 enfants de 5-17 ans) a montré l'efficacité de l'aripiprazole (échelles ABC et CGI) sur l'irritabilité, l'auto- et hétéro-agressivité avec 88 % de patients avec DI répondeurs (Stigler et coll., 2009).

La quétiapine, le zuclopendixol et la ziprazidone n'ont fait en revanche l'objet d'aucun RCT dans cette indication chez les enfants et adolescents (Hässler et Reis, 2010). Deux études de cas suggèrent l'efficacité du zuclopendixol sur la réduction de l'agressivité, de l'hyperactivité et de l'impulsivité avec peu d'effets indésirables. Ces études portaient sur 71 enfants (3-20 ans) (Heinz, 1967) et 15 enfants (âge moyen 12 ans) (Spivak et coll., 2001) avec DI, avec des doses de zuclopendixol de 6 à 16 mg/j en moyenne.

Autres molécules

- ***Psychostimulants***

Cette classe médicamenteuse est principalement utilisée pour traiter les symptômes d'hyperactivité dans le cadre de troubles hyperkinétiques que nous aborderons dans la partie sur les comorbidités psychiatriques.

- ***ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine)***

Dans la mesure où les ISRS ont montré leur efficacité pour traiter les comportements auto-agressifs chez les patients avec un TOC (Antochi et coll., 2003), des auteurs se sont intéressés à leur indication dans le traitement des troubles du comportement chez les sujets avec DI. Néanmoins, il n'est pas encore possible d'émettre de recommandations sur l'usage des ISRS chez les enfants et adolescents avec DI car la plupart des ISRS comme la sertraline, citalopram/escitalopram et la paroxétine, n'ont pas été suffisamment étudiés dans cette indication. On peut indiquer la possibilité d'une efficacité de la fluoxétine, pour traiter les comportements auto-agressifs et l'impulsivité chez les enfants avec DI (Aman et coll., 1999). Chez les enfants autistes avec DI, une étude randomisée contrôlée en double aveugle évaluant l'efficacité de la fluvoxamine a montré une réduction significative des comportements stéréotypés (échelle CGI), parallèlement à l'amélioration significative des capacités socio-communicatives. Néanmoins, l'efficacité était moindre que chez les adultes (Handen et Gilchrist, 2006).

Chez les adultes, la fluoxétine et la paroxétine sont recommandées dans la prise en charge de l'auto-agressivité (Hässler et Reis, 2010). Une revue de 2007 étudiant l'effet des ISRS sur l'amélioration des troubles du comportement chez l'adulte avec DI (auto- et hétéro-agressivité) conclut à leur efficacité dans cette indication avec des conclusions limitées du fait de l'hétérogénéité des résultats des différentes études. Dans cette même revue, l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (clomipramine) n'est pas confirmée (Sohanpal et coll., 2007).

- **Régulateurs de l'humeur et antiépileptiques**

Le lithium est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans et chez le sujet avec DI, en raison d'effets indésirables sévères (hypothyroïdie, polydipsie, polyurie, diabète insipide, troubles de la conduction cardiaque) (Antochi et coll., 2003). Il n'y a pas eu d'études menées chez l'adulte avec DI sur l'effet du lithium dans les troubles du comportement.

L'acide valproïque et le divalproate de sodium, largement étudiés pour traiter l'épilepsie chez les enfants et les adultes avec DI, semblent utilisables pour traiter l'auto- et hétéro-agressivité dans cette population (Hässler et Reis, 2010). Des effets indésirables rares mais graves nécessitent une surveillance rapprochée et régulière.

Il n'y a quasiment pas de données disponibles sur l'usage de la carbamazépine dans le traitement des comportements disruptifs chez l'enfant et l'adulte avec DI.

Selon la revue de Deb et Unwin (2007), le topiramate utilisé chez l'adulte avec DI améliore significativement les comportements auto- et hétéro-agressifs, mais son usage est limité par le risque d'acidose métabolique rénale (Shiber, 2010).

- **Antagonistes des opioïdes**

Plusieurs RCT ont montré que la naltrexone est efficace pour traiter l'hyperactivité, l'impulsivité et les comportements agressifs, en particulier chez les enfants (ElChaar et coll., 2006). Chez les adultes avec DI, la naltrexone serait également efficace pour réduire les comportements auto-agressifs (Symons et coll., 2004), mais les traitements doivent être de courte durée (Hässler et Reis, 2010). Cependant, une revue de la *Cochrane Library* indique que les résultats des études contrôlées publiées ne permettent pas de conclure à la supériorité de la naltrexone par rapport au placebo dans le traitement des comportements auto-agressifs chez les sujets avec DI et que des données supplémentaires sont nécessaires (Rana et coll., 2013).

Autisme et DI

Un nombre considérable de revues de littérature concerne le traitement pharmacologique des troubles du comportement chez les sujets avec TSA (Sawyer et coll., 2014), en particulier chez les enfants (Matson et Dempsey, 2008 ; Matson et coll., 2011). Des RCT concernant la rispéridone, l'aripiprazole, l'haldoperidol, le méthylphénidate, le divalproex et la naltrexone ont montré une efficacité dans le traitement des troubles du comportement chez les

enfants avec TSA (Kaplan et McCracken, 2012) conduisant à l'approbation par la FDA de la rispéridone et de l'aripiprazole dans la prise en charge des troubles du comportement chez les enfants avec TSA (Politte et McDougle, 2014). Une méta-analyse récente confirme l'efficacité de la rispéridone et de l'aripiprazole dans cette indication chez les enfants avec TSA et/ou DI (Cohen et coll., 2013). Les données sont moins nombreuses en ce qui concerne le traitement pharmacologique des adultes avec TSA et DI (Sawyer et coll., 2014) et il s'agit donc d'un domaine devant être approfondi avant d'établir des recommandations.

Conclusion

Les troubles du comportement doivent être pris en charge car ils ont un impact majeur sur la qualité de vie des sujets (Grey et Hastings, 2005). Lorsqu'ils surviennent, la prescription de traitements médicamenteux chez les sujets avec DI dépend de la sévérité clinique, requiert une analyse fonctionnelle des symptômes et la prise en compte des facteurs biologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. Cette prescription ne doit être effectuée qu'en seconde intention lorsque les stratégies non médicamenteuses se sont révélées inefficaces ou insuffisantes (Lohr et Honaker, 2013). La dernière revue de la *Cochrane Library* ne permet néanmoins pas de dégager de recommandations précises concernant le traitement des comportements auto-agressifs chez les adultes avec DI (Rana et coll., 2013). De même, on ne dispose pas de données probantes pour formuler des recommandations relatives au traitement pharmacologique des troubles du comportement chez les enfants et adolescents avec DI (Aman et Gharabawi, 2004). Cependant, la rispéridone étant la molécule la plus utilisée dans cette population, elle bénéficie d'un plus grand nombre de publications dans la littérature internationale. Dans une perspective de prescription en tenant compte de la balance bénéfices-risques pour le patient, il est donc raisonnable d'utiliser la rispéridone en médicament de premier choix dans la prise en charge des troubles du comportement quels qu'ils soient chez l'enfant et l'adulte avec DI.

Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont plus fréquemment retrouvés chez les personnes avec DI qu'en population générale. Les estimations de prévalence varient entre 13 % et 86 %, ce qui peut s'expliquer par les variations dans l'âge des individus, les outils diagnostiques et les définitions utilisés (Braam et coll., 2008 et 2009 ; van de Wouw et coll., 2012). Il est souvent difficile pour les personnes avec DI de signaler leurs troubles du sommeil, ce qui en complique

le dépistage et le traitement. Les études sur les troubles du sommeil chez les personnes avec DI incluent majoritairement des enfants tandis que les études chez les non déficients incluent surtout des adultes. Notons aussi que les études effectuées dans des populations avec DI, portent le plus souvent sur de petits effectifs.

Les troubles du sommeil incluent principalement une latence d'endormissement allongée, un nombre et une durée de réveils nocturnes accrus, une efficacité du sommeil réduite (durée totale de sommeil/temps total de sommeil+durée de l'éveil nocturne < 85 %). Les troubles du sommeil sont habituellement multifactoriels et liés notamment à un retard de maturation cérébrale, à des troubles sensoriels (surtout visuels) et à une dysfonction des centres du sommeil. Des problèmes somatiques tels que le reflux gastro-œsophagien, les douleurs, les crises d'épilepsie, associés à des difficultés sociales ou psychologiques peuvent participer à dégrader le sommeil (Phillips et Appleton, 2004). Les troubles du sommeil peuvent être associés, chez les enfants comme chez les adultes, à une détérioration des performances et à une augmentation des troubles du comportement pendant la journée ainsi qu'à une aggravation des crises d'épilepsie (Coppola et coll., 2004 ; Dodd et coll., 2008). Chez les enfants, les troubles du sommeil peuvent être également associés au stress et à l'irritabilité chez leurs parents (Sajith et Clarke, 2007 ; Braam et coll., 2008).

Les mesures d'hygiène du sommeil, les modifications environnementales et les programmes comportementaux sont indiqués, en première intention, pour traiter les troubles du sommeil. Les réponses aux thérapies comportementales sont variables mais ont souvent un succès limité chez les personnes avec DI. Pendant longtemps les hypnotiques et les sédatifs (antihistaminiques, benzodiazépines) ont été utilisés pour traiter les troubles du sommeil ne répondant pas aux mesures comportementales mais leur utilisation peut entraîner des effets secondaires et une tolérance (Phillips et Appleton, 2004 ; Braam et coll., 2009). Aujourd'hui, la mélatonine est de plus en plus utilisée chez les personnes avec DI surtout chez les enfants et les adolescents. En effet, de plus en plus d'arguments suggèrent que les troubles du sommeil sont associés à une incapacité à synchroniser le système à l'origine du cycle veille-sommeil avec l'environnement, ceci résultant d'une anomalie de sécrétion de la mélatonine. La prévalence des troubles du rythme circadien apparaît en effet plus élevée chez les personnes avec DI qu'en population générale (Sajith et Clarke, 2007).

La mélatonine utilisée chez les individus avec DI semble particulièrement efficace sur l'amélioration de la latence d'endormissement (Coppola et coll., 2004 ; Phillips et Appleton, 2004 ; Sajith et Clarke, 2007 ; Braam et coll.,

2008 et 2009 ; Wasdell et coll., 2008). Les résultats concernant l'augmentation du temps total de sommeil et la diminution du nombre de réveils nocturnes sont en revanche fluctuants d'une étude à l'autre. La mélatonine en préparation standard a peu d'effet sur le nombre de réveils nocturnes, mais l'utilisation d'une formulation à libération prolongée ou d'une dose plus élevée de formulation standard pourrait s'avérer efficace dans de telles situations. Wasdell et coll. (2008) mettent en évidence que la mélatonine à libération prolongée est efficace pour améliorer la latence d'endormissement et la durée totale de sommeil nocturne et cela d'autant plus que les troubles du sommeil sont sévères. Enfin, il est rapporté une amélioration de la qualité de vie familiale dans le cadre du traitement des troubles du sommeil par de la mélatonine (Coppola et coll., 2004 ; Wasdell et coll., 2008 ; Braam et coll., 2009).

Les doses de mélatonine utilisées dans les différentes études chez les patients avec DI se situent entre 0,5 et 12 mg. Dans une méta-analyse, Braam et coll. (2009) ne retrouvent pas d'association entre la dose de mélatonine et le degré d'efficacité sur différents paramètres du sommeil. Ce résultat est retrouvé dans l'étude randomisée de Laakso (2007) où l'efficacité ne dépend pas des doses de mélatonine administrées (1 mg, 3 mg et 5 mg) chez des adultes avec DI. Ces résultats contrastent avec ceux d'autres études où les doses ont dû être augmentées en raison de l'inefficacité de la posologie initiale (Coppola et coll., 2004 ; Wasdell et coll., 2008). Quoi qu'il en soit, la plupart des essais ayant des résultats positifs avec la mélatonine, utilisent des doses supérieures ou égales à 2,5 mg et il apparaît que les enfants requièrent des doses plus importantes que les adultes en raison de leur métabolisation plus rapide de la mélatonine (Sajith et Clarke, 2007).

Par ailleurs, les heures d'administration varient selon les études (heure fixe : 18 h, 19 h, 20 h, ou définies selon l'heure du coucher : 20 minutes, 30 minutes, 1 heure avant le coucher). Si Braam et coll. (2009) retrouvent des résultats comparables d'une étude à l'autre, que l'heure d'administration soit fixe ou variable, la demi-vie de la mélatonine étant de 30 à 50 minutes, il est souhaitable de définir l'heure optimale d'absorption selon l'heure d'endormissement souhaitée (Phillips et Appleton, 2004 ; Sajith et Clarke, 2007).

Il y a peu d'indication dans la littérature relative à la durée optimale de prescription. La plupart des études rapportent des effets bénéfiques dès les premiers jours (Sajith et Clarke, 2007) mais les études répertoriées sont de courte durée et ne fournissent ni information sur l'efficacité de la mélatonine à long terme ni d'indication sur le temps nécessaire pour réguler les troubles de sommeil (Braam et coll., 2009).

La plupart des études sur la prise de la mélatonine (pour les formes à libération immédiate ou prolongée) chez les individus avec DI ne mentionnent pas d'effets indésirables notables à court terme même à forte dose (Coppola et coll., 2004 ; Phillips et Appleton, 2004 ; Sajith et Clarke, 2007 ; Braam et coll., 2008 et 2009 ; Wasdell et coll., 2008). Sajith et Clarke (2007) formulent cependant l'hypothèse d'un effet inhibiteur de la mélatonine sur la puberté, avec une action mimant les contraceptifs oraux et une diminution de la concentration et de la qualité du sperme. Il est donc recommandé de limiter l'utilisation de mélatonine à la durée la plus courte possible, particulièrement chez les enfants et les adolescents tout en surveillant la croissance et le développement pubertaire. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune donnée sur l'usage de mélatonine pendant la grossesse et l'allaitement et en conséquence son utilisation n'est pas recommandée dans ces situations. De plus, Sajith et Clarke (2007) préconisent la prudence dans l'utilisation de la mélatonine d'une part, chez les asthmatiques en raison de son caractère pro-inflammatoire et d'autre part, chez les patients hypertendus traités par antihypertenseurs. Bien que plusieurs études indiquent que l'utilisation de la mélatonine est sans risque en cas d'épilepsie associée, il est important de surveiller la survenue d'une aggravation des crises convulsives (Coppola et coll., 2004 ; Phillips et Appleton, 2004 ; Braam et coll., 2008). Contrairement aux antihistaminiques et aux benzodiazépines, il n'est pas rapporté avec la mélatonine d'insomnie de rebond, ni de dépendance physique ou de syndrome de sevrage. Enfin, on dispose malheureusement de peu de données sur l'utilisation de la mélatonine à long terme (Braam et coll., 2009).

Troubles alimentaires

Les études s'intéressant à la prise en charge des troubles alimentaires chez les personnes avec DI sont sporadiques. Pour cette raison, les recherches bibliographiques ont été étendues aux publications antérieures à 2004. Ces études concernent surtout les données épidémiologiques et les interventions thérapeutiques comportementales et environnementales, celles-ci s'intéressant le plus souvent au pica²⁷⁶.

Gravestock (2000), dans une revue de la littérature, donne une estimation de la prévalence des troubles alimentaires chez les adultes avec DI vivant en institution comprise entre 3 et 42 % et une prévalence de 1 à 19 % chez les adultes vivant en communauté. Hove et Bodfish (2004) indiquent une prévalence de 27 % de troubles alimentaires chez 300 adultes avec DI non

276. Pica : trouble du comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion persistante de substances non nutritives.

institutionnalisés, le *binge-eating*²⁷⁷ étant le trouble le plus fréquent (19 %) puis le pica (2,9 %), l'anorexie mentale (1,6 %), la boulimie et le refus alimentaire (1,3 %) et enfin les vomissements (0,3 %). L'incidence des troubles alimentaires est plus élevée chez les individus les plus jeunes et on constate une distribution égale de ces troubles selon le genre.

Le pica, défini par l'ingestion de produits non alimentaires (peinture, cheveux, cigarette...), est principalement observé chez les personnes ayant une DI sévère ou profonde ou présentant un TSA. La prévalence de ce trouble, située entre 9,2 et 25,8 % (adultes avec DI en institution) (Ali, 2001 ; Matson et coll., 2013), augmente avec la sévérité de la déficience intellectuelle (Gravestock, 2000 ; Ayanouglou et coll., 2011). Les comportements de pica conduisent souvent à de sévères complications telles que les intoxications au plomb, les perforations ou occlusions intestinales nécessitant des interventions chirurgicales ou encore au décès (il n'y a pas de données chiffrées quant au taux de mortalité).

Les théories sur l'étiologie du pica sont multiples : psychologiques, environnementales, sensorielles et nutritionnelles (Lerner, 2008 ; Ayanouglou et coll., 2011). Les interventions thérapeutiques chez les personnes avec DI s'appuient sur des théories nutritionnelles (suppléments en fer, en zinc et en vitamines), écologiques (enrichissement de l'environnement, augmentation des interactions), sensorielles (« boîte à pica »), et comportementales (renforcement différencié, restriction physique ou mécanique, procédure de sur-correction, techniques aversives, entraînement à la discrimination) (Ayanouglou et coll., 2011 ; Matson et coll., 2013). Hagopian et coll. (2011) et son équipe ont réalisé une revue de la littérature sur les traitements du pica chez les personnes avec DI, la plupart des études portant sur des interventions comportementales. Hagopian conclut qu'il y a suffisamment d'études de bonne qualité dans la littérature pour conclure à l'efficacité des méthodes comportementales sur la diminution de ce trouble du comportement alimentaire.

Matson et coll. (2013), dans une revue de la littérature sur les interventions dans le pica chez les personnes avec DI, concluent que les publications sur la pharmacothérapie dans le pica sont anecdotiques et ne concernent que des études de cas si bien qu'aucune recommandation ne peut en découler. Ainsi, Matson a-t-il une position réservée vis-à-vis de l'efficacité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine dont il mentionne l'effet chez une personne âgée avec DI, coprophagie et dépression. Par ailleurs, Lerner (2008) conclut à l'inefficacité du fluvoxamine (ISRS) chez une femme de 46 ans

277. Le *binge-eating* se manifeste par une perte de contrôle du comportement alimentaire, avec consommation excessive et compulsive.

avec DI et pica mais il met en avant une diminution des comportements de pica sous 2,5 mg par jour d'olanzapine. Enfin, Brahm et coll. (2006) rapportent l'efficacité du bupropion sur un cas de pica avec ingestion de mégots de cigarette chez un homme avec DI profonde associée à une épilepsie.

Des compléments nutritionnels sont parfois utilisés pour améliorer les comportements de pica et cela d'autant qu'ils ont peu d'effets secondaires défavorables. Cependant, les études sur l'effet des compléments nutritionnels sont peu nombreuses et recouvrent surtout des études de cas le plus souvent non contrôlées ne permettant pas de conclure sur l'efficacité des compléments nutritionnels utilisés dans les comportements de pica chez les personnes avec DI (Matson et coll., 2013). On peut indiquer l'étude de Bugle et Rubin (1993) qui observent des effets modestes d'un supplément nutritionnel comportant tous les nutriments essentiels (Vivonex) chez 3 individus avec DI et coprophagie (âgés de 41 ans, 30 ans et 13 ans) et l'étude de Pace et Toyer (2000) qui constatent une efficacité d'un traitement multivitaminé (Polyvisol) administré à une fillette de 9 ans avec DI sévère et pica. Des études randomisées, en double aveugle avec contrôle placebo, restent donc nécessaires pour établir l'effet des traitements médicamenteux d'une part et des compléments nutritionnels d'autre part dans le pica chez les personnes avec DI.

Comorbidités psychiatriques

Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H)

Le TDA/H est un trouble comorbide très fréquemment associé à la déficience intellectuelle. Alors que la prévalence est d'environ 5 % chez l'enfant et l'adolescent (Polanczyk et coll., 2007), celle-ci serait plus importante chez les enfants avec DI (Handen et Gilchrist, 2006). De plus, le TDA/H semble plus sévère et d'évolution plus chronique chez les sujets avec DI (Hastings et coll., 2005). Parmi les articles sélectionnés lors de notre recherche documentaire, on retrouve 8 études de cas, 2 études contrôlées et 5 revues de la littérature.

En 2009, « *the Cochrane library* » a édité deux revues de la littérature, sur l'utilisation de la rispéridone et des dérivés amphétaminiques dans le traitement du TDA/H chez les sujets avec DI (Thomson et coll., 2009a et b). Les auteurs concluent que l'usage de la rispéridone dans cette indication n'est pas recommandé, du fait du manque de données fiables dans la littérature. Malgré une large revue de la littérature (plus de 2 000 études sélectionnées initialement), seules 15 études remplissent les critères qualitatifs fixés par les auteurs dont seulement deux essais contrôlés randomisés. Les auteurs ne recommandent donc pas l'usage de la rispéridone comme traitement de première

intention chez les sujets avec DI ayant un TDA/H comme comorbidité. Concernant l'usage d'amphétamines ou de dérivés amphétaminiques, les conclusions sont également limitées. Sur 42 études présélectionnées parmi plus de 2 000 études, une seule respecte les critères d'inclusion fixés par les auteurs. Cette étude (Hagerman et coll., 1988) compare l'effet d'un traitement par méthylphénidate et dextroamphétamine à un placebo dans deux groupes randomisés d'enfants ayant une DI liée à un syndrome de l'X fragile. Les auteurs ne retrouvent pas d'effet significatif du traitement par psychostimulants dans cette population (faible effectif dans les deux groupes d'étude).

Handen a publié 4 essais contrôlés randomisés entre 1990 et 2000 qui mettent en évidence l'efficacité du méthylphénidate chez les enfants avec DI et TDA/H. À la suite de ces études, et malgré le fait qu'elles soient conduites sur un nombre faible de sujets (entre 11 et 50), les auteurs concluent à un profil d'efficacité du méthylphénidate « similaire » à celui d'enfants TDA/H sans DI (Handen et coll., 1990, 1992, 1994 et 2000). Rowles et Findling (2010) dans une revue de la littérature soulignent que la plupart des études randomisées sur le traitement du TDA/H comorbide de la DI sont limitées par de faibles échantillons ou par l'absence de groupe contrôle. Rowles et Findling répertorient 8 essais dont 7 sont randomisés et contrôlés, en double aveugle. Les critères de jugement utilisés sont les scores à l'échelle de Conners pour enseignants ou les scores à la SNAP-IV, l'*Abberant Behavior Checklist* (ABC) et l'ADD pour les enseignants. Sur cette base, les auteurs concluent à une efficacité certaine des traitements médicamenteux dans cette population, avec des modes de prescription similaires à ceux utilisés pour les enfants TDA/H sans DI. Ils notent toutefois des effets secondaires plus importants que chez les enfants TDA/H sans DI (notamment un retrait social, des pleurs et une irritabilité plus fréquents) (Rowles et Findling, 2010).

Dans une étude sur 4 semaines, en simple aveugle, 45 sujets reçoivent du méthylphénidate ou de la rispéridone (Filho et coll., 2005). L'efficacité et les effets indésirables ont été comparés en basant leur évaluation sur la SNAP-IV et la sous-partie « Hyperactivité » de la *Nisonger Child Behavior Rating Form* qui mesurent l'efficacité, et la *Barkleys Side Effects Rating Scale* qui mesure les effets secondaires. Les auteurs notent une diminution des symptômes de TDA/H dans les deux groupes, avec un effet plus important dans le groupe traité par rispéridone. Concernant les effets indésirables, on retrouve une perte de poids pour le groupe avec méthylphénidate et à l'inverse une prise de poids dans le groupe « rispéridone ». Les auteurs concluent à l'efficacité des deux molécules dans le traitement du TDA/H comorbide à la DI, en proposant dans cette population de débiter le traitement par du méthylphénidate.

Une étude randomisée et contrôlée réalisée en double aveugle évalue l'efficacité de la clonidine (antihypertenseur d'action centrale) chez des sujets atteints de DI avec un TDA/H ; elle retrouve une efficacité, sur 4 semaines, pour des doses de clonidine de 6 à 8 mcg/jr (Agarwal et coll., 2001).

Troubles de l'humeur

La prévalence des troubles de l'humeur chez les sujets avec DI est égale ou supérieure à celle retrouvée en population générale (Hurley, 2006 ; Antonacci et Attiah, 2008). La littérature scientifique relative au traitement des troubles de l'humeur chez les sujets avec DI est assez pauvre, ce qui contraste avec celle abordant ce problème de santé mentale en population générale. Parmi les 21 références retrouvées, on dispose de 3 revues de la littérature, d'un livre et de 9 études de cas ou séries de cas. Les critères d'inclusion les plus fréquemment retrouvés dans les études sur des traitements pharmacologiques des troubles de l'humeur sont les troubles du comportement ou l'auto-agressivité, l'amélioration des symptômes thymiques étant rarement évaluée (Hurley, 2006), ce qui représente une limite importante à l'analyse des résultats.

- ***Trouble dépressif***

Le syndrome dépressif est le trouble de l'humeur le plus fréquent chez les personnes avec une DI, avec dans 85 % des cas, des épisodes modérés à sévères (Antonacci et Attiah, 2008). D'une manière générale, c'est la prescription d'antidépresseurs ISRS qui a été la plus étudiée dans la dépression des sujets avec DI et dont l'utilisation est recommandée par les consensus d'experts (Antonacci et Attiah, 2008).

Masi et son équipe en 1997 rapportent, dans une étude de cas, l'efficacité de la paroxétine (ISRS) prescrite à une posologie de 20 à 40 mg chez 7 adolescents avec DI moyenne présentant un épisode dépressif majeur. Après 9 semaines de traitement, 4 des 7 adolescents ne répondent plus aux critères de la dépression évalués selon le DSM-IV et les scores moyens de la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) ont baissé significativement sans effet indésirable notable (Masi et coll., 1997 ; Santosh et Baird, 1999).

Einfeld (2001) indique que les ISRS sont largement supérieurs aux antidépresseurs tricycliques pour traiter la dépression chez les personnes avec DI et qu'ils donnent lieu à beaucoup moins d'effets secondaires indésirables, mais qu'on ne dispose pas de preuve suffisante pour préconiser un ISRS plus qu'un autre.

Hurley en 2006 dans une revue de trois études confirme l'efficacité des ISRS sur les symptômes dépressifs ou dysphoriques et il mentionne qu'il est important d'initier ces traitements à faible dose.

Antonacci en 2008 examinant 4 études sur l'effet des ISRS (selon les études : fluoxétine, citalopram, paroxétine, fluvoxamine, sertraline) dans le traitement de la dépression chez des personnes avec DI conclut également à leur efficacité.

Il est à souligner qu'il est conseillé d'éviter d'utiliser les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) chez les individus avec DI en raison des difficultés à comprendre et suivre les restrictions diététiques indispensables pour prévenir des réactions sévères avec ce type de traitement (Santosh et Baird, 1999).

- **Troubles bipolaires**

Le traitement du trouble bipolaire est complexe. Les anticonvulsivants sont fréquemment utilisés chez les adultes typiques ayant un trouble bipolaire que ce soit en traitement de fond ou en traitement des phases aiguës (maniaques ou dépressives) (Reinares et coll., 2013). Chez les personnes avec DI, une symptomatologie dépressive peut être intriquée à des signes d'épilepsie dont la prévalence est importante dans la DI. Pour cette raison, il est important de souligner l'effet thymorégulateur de certains anticonvulsivants. Ainsi, Leunissen et coll. (2011), dans une étude rétrospective sur les traitements d'adultes avec DI institutionnalisés, retrouvent une dose significativement moins importante d'antidépresseurs et moins de prescriptions d'anxiolytiques chez les sujets traités par antiépileptiques connus pour avoir un effet thymorégulateur (carbamazépine, acide valproïque et lamotrigine notamment). D'autres antiépileptiques en revanche sont connus pour leur effet délétère sur l'humeur et le comportement (gabapentin, pregabalin, topiramate et levetiracetam) (Leunissen et coll., 2011).

Notre recherche bibliographique s'étant limitée aux traitements pharmacologiques dans la DI, nous n'avons pas effectué de recherche approfondie sur l'usage dans cette population de l'électroconvulsivothérapie (ECT). On peut tout de même citer l'étude rétrospective de Reinblatt et coll. en 2004, effectuée sur 20 patients avec un trouble psychiatrique associé à une DI. Cette étude retrouve avec l'ECT une amélioration clinique des patients qui ont un trouble de l'humeur (N = 12) mais aussi ceux ayant un trouble psychotique (N = 6) ou un trouble explosif intermittent (N = 2), les critères de jugement étant l'amélioration à l'échelle ABC (*Aberrant Behaviour Checklist*) et à la CGI (*Clinical Global Impression*). Cependant, l'ECT reste un

traitement « stigmatisé » dont l'usage chez les sujets avec DI, adultes ou mineurs, est mal codifié (Wachtel et coll., 2013).

S'il existe plusieurs revues de la littérature sur la prise en charge médicamenteuse du trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent (Kowatch et coll., 2005 ; Consoli et coll., 2007 ; Pfeifer et coll., 2010), cette littérature est quasi inexistante concernant les enfants et adolescents avec DI avec un seul article publié (Gutkovich et Carlson, 2009).

Troubles anxieux

Nous n'avons retrouvé sur cet aspect que 6 articles publiés entre 2004 et 2014 parmi lesquels deux études de cas. Un élargissement des critères de recherche permet de retrouver 173 articles parmi lesquels 4 seulement abordent spécifiquement la prise en charge pharmacologique des troubles anxieux. Il y a donc un manque cruel d'études contrôlées concernant le traitement des troubles anxieux chez les sujets avec DI.

Un ouvrage paru en 2012 recense les études de cas réalisées ces vingt dernières années (Gentile et Gillig, 2012). On peut citer en exemple une étude de cas évoquant les bénéfices d'un traitement combinant la sertraline, le clonazepam et la thérapie cognitivo-comportementale chez un sujet avec DI et un trouble panique. Dans une autre étude de cas, un patient avec DI présente une amélioration des symptômes de son trouble panique après administration de paroxétine et de clonazepam.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude randomisée contrôlée en double aveugle sur le traitement pharmacologique des troubles anxieux dans la DI. En l'absence de données fiables dans cette population, les traitements suivent les mêmes protocoles que chez les personnes sans DI. D'une manière générale, les traitements de première intention sont les ISRS, les tricycliques devant être utilisés en seconde intention. Enfin, une attention particulière doit être portée à l'usage des benzodiazépines, qui, même si elles ne sont pas contre-indiquées chez les sujets avec DI, sont à utiliser avec précaution, du fait des effets indésirables cognitifs non négligeables (Cooray et Bakala, 2005 ; Gentile et Gillig, 2012).

Concernant la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique (ESPT) chez les sujets avec DI, une revue de la littérature réalisée par Mevissen en 2010 retrouve cinq études (études de cas ou *case series*) mettant en évidence un effet positif d'une prise en charge psychothérapeutique et trois autres qui insistent sur l'importance d'une approche multidisciplinaire incluant l'utilisation possible de traitements pharmacologiques (Mevissen et de Jongh, 2010). Chez l'adulte, les antidépresseurs ISRS semblent pouvoir

être utilisés en cas de dépression associée, même si encore le niveau de preuve est faible pour les sujets avec DI (McCarthy, 2001).

Concernant la prise en charge des troubles phobiques chez des sujets avec DI, une revue de la littérature de 2008 (Jennett et Hagopian, 2008) conclut à une efficacité bien établie des traitements comportementaux. Dans cette revue, les études référencées se basent sur les critères de l'*American Psychological Association* pour juger de l'impact des prises en charge, et les traitements médicamenteux sont exclus de la revue.

Troubles psychotiques

Comme nous l'avons déjà mentionné, il est parfois difficile de diagnostiquer avec précision un trouble psychotique ou une schizophrénie chez un sujet avec DI. Pour cette raison notamment, la prévalence des troubles psychotiques chez les sujets avec DI est estimée entre 0,4 et 17,6 % (Paul et Ayub, 1996 ; Bouras et coll., 2003). D'autre part, les études sur l'utilisation des antipsychotiques chez les personnes avec DI sont le plus souvent en rapport avec le traitement de troubles du comportement et beaucoup moins avec celui d'épisodes psychotiques avérés, excepté pour la prescription de clozapine (Paul et Ayub, 1996 ; Shedlack et coll., 2005). Ainsi la clozapine fait-elle actuellement l'objet d'une étude de la « *Cochrane library* ». On dispose pour le moment d'une revue de la littérature publiée en 2010 (Singh et coll., 2010) dans laquelle les auteurs ont sélectionné les études contrôlées, randomisées et en aveugle, avec des posologies de clozapine bien contrôlées. Sur les 39 études que les auteurs ont identifiées, aucune ne satisfait la totalité de ces critères et la plupart d'entre elles ont des critères de jugement d'efficacité mal définis, et n'utilisent qu'une mesure d'évaluation globale et subjective (*Global Assessment Scale*) ne permettant pas de rendre compte précisément d'une évolution clinique. La plupart des effets secondaires mentionnés sont une hypersalivation, une sédation, une prise de poids et des palpitations. Ainsi au regard des résultats de leur revue, les auteurs concluent à l'impossibilité d'évaluer précisément les bénéfices et les risques d'une prescription de clozapine chez les sujets avec DI.

Concernant les autres antipsychotiques (atypiques ou non), Jose de Leon, dans une revue de la littérature publiée en 2009, fait un constat similaire. Les 19 « *guidelines* » qu'il recense traitant du bon usage des antipsychotiques atypiques dans la DI sont basés selon lui sur des données scientifiques incomplètes. Par ailleurs, la plupart de ces travaux porte sur l'usage des antipsychotiques atypiques en cas de troubles du comportement et non pas de troubles psychotiques, schizophréniques ou non. En conséquence, il propose un

guide de prescription des antipsychotiques atypiques, comprenant les bilans pré-thérapeutiques, les examens à réaliser régulièrement durant la prescription, ainsi que les interactions médicamenteuses à surveiller (de Leon et coll., 2009). Concernant l'usage de la rispéridone pour traiter les troubles psychotiques chez des sujets avec DI, Aman et Gharabawi proposent des doses initiales de 1 à 2 mg/jr, avec une dose cible à 4-6 mg/j (Aman et Gharabawi, 2004). Ces auteurs s'accordent sur le fait qu'à hautes doses, la rispéridone a un profil de tolérance relativement similaire à celui des neuroleptiques typiques, et donne lieu à plus d'effets indésirables, notamment extrapyramidaux. Ici encore, ces recommandations se basent davantage sur des avis d'experts que sur des études contrôlées ayant un fort niveau de preuve scientifique.

Conclusion

Les traitements médicamenteux sont largement utilisés comme stratégie de prise en charge des personnes avec une déficience intellectuelle. Leur profil de réponse aux psychotropes apparaît d'ailleurs comparable à celui des personnes sans DI. Cependant, leur niveau de réponse à ce type de traitement semble moins important, avec un risque d'effets indésirables plus élevé (Handen et Gilchrist, 2006). En conséquence, le recours aux psychotropes chez les personnes avec DI doit toujours faire l'objet d'une surveillance médicale rapprochée et cette prescription doit s'effectuer à des doses initiales plus faibles et augmentées plus lentement qu'en population générale. Par ailleurs, comme chez les personnes sans DI, une pathologie somatique ou une manifestation douloureuse doit être systématiquement recherchée et traitée avant de conclure à une cause psychiatrique, en particulier face à des troubles du comportement. En cas de traitement par des psychotropes, les personnes avec DI devront aussi bénéficier des bilans pré-thérapeutiques et du suivi habituellement recommandés avec une adaptation de l'information éclairée et du recueil du consentement de la personne et de son représentant légal. Soulignons aussi que l'indication d'un traitement médicamenteux doit être régulièrement rediscutée, et son efficacité et sa tolérance évaluées en particulier en cas de nécessité de traitements adjuvants. En effet, les prescriptions multiples de psychotropes doivent être évitées autant que possible en raison des risques d'interactions médicamenteuses. Enfin, on constate malgré un taux de prescription élevé des psychotropes chez les personnes avec DI, la rareté des études contrôlées randomisées, les publications les plus nombreuses concernant spécifiquement les personnes avec un TSA (avec ou sans DI). Ce constat invite à développer des études fondées sur une méthodologie plus

rigoureuse, permettant ainsi d'obtenir des résultats avec un meilleur niveau de preuve afin de proposer des recommandations de prescription des psychotropes dans la DI.

Amaria Baghdadi, Marion Broquere, Fanny Grossmann, Vincent Henry
Équipe de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent n° 2, Hôpital La colombière
Département universitaire de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent
du CHRU de Montpellier

BIBLIOGRAPHIE

AGARWAL V, SITHOLEY P, KUMAR S, PRASAD M. Double-blind, placebo-controlled trial of clonidine in hyperactive children with mental retardation. *Ment Retard* 2001, **39** : 259-267

ALI Z. Pica in people with intellectual disability: a literature review of aetiology, epidemiology and complications. *J Intellect Dev Disabil* 2001, **26** : 205-215

AMAN MG, GHARABAWI GM. Special topic advisory panel on transitioning to risperidone therapy in patients with mental retardation and developmental disabilities. Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004, **65** : 1197-1210

AMAN MG, SINGH NN, STEWART AW, FIELD CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic* 1985, **89** : 485-491

AMAN MG, TASSE MJ, ROJHAN J, HAMMER D. The Nisonger CBRF: a Child Behavior Rating Form for children with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 1996, **17** : 41-57

AMAN MG, ARNOLD M, ARMSTRONG S. Review of serotonergic agents and perseverative behavior in patients with developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil* 1999, **5** : 279-289

AMAN MG, MCDUGLE CJ, SCAHILL L, HANDEN B, ARNOLD LE, et coll. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: Results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009, **48** : 1143-1154

ANTOCHI R, STAVRAKAKI C, EMERY PC. Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. *Postgrad Med J* 2003, **79** : 139-146

ANTONACCI DJ, ATTIAH N. Diagnosis and treatment of mood disorders in adults with developmental disabilities. *Psychiatr Q* 2008, **79** : 171-192

AYANOUGLOU F, PERNON E, DUBOIS A, PRY R, BAGHDADLI A. Analyse fonctionnelle des comportements de pica d'un enfant présentant un syndrome de pallister killian associé à un autisme. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2011, **59** : 484-488

BAGHDADLI A, NOYER M, AUSSILLOUX C. Interventions éducatives, pédagogiques et thérapeutiques proposées dans l'autisme. CREAI-Centre régional pour l'enfance et l'adolescence inadaptées-Languedoc Roussillon, 2007 (<http://www.creai-bretagne.org/pdf/rapport%20baghdadli.pdf>)

BEZUIDENHOUT H, WIYSONGE C, BENTLEY J. Risperidone for disruptive behaviour disorders in children with intellectual disabilities (Protocol). *Cochrane Libr* 2012, **7**

BILDT DE A, MULDER EJ, SCHEERS T, MINDERAA RB, TOBI H. Pervasive developmental disorder, behavior problems, and psychotropic drug use in children and adolescents with mental retardation. *Pediatrics* 2006, **118** : e1860-e1866

BOURAS N, COWLEY A, HOLT G, NEWTON JT, STURMEY P. Referral trends of people with intellectual disabilities and psychiatric disorders. *J Intellect Disabil Res* 2003, **47** : 439-446

BRAAM W, DIDDEN R, SMITS M, CURFS L. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *J Intellect Disabil Res* 2008, **52** : 256-264

BRAAM W, SMITS MG, DIDDEN R, KORZILIUS H, VAN GEIJLSWIJK IM, CURFS LMG. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009, **51** : 340-349

BRAHM NC, FARMER KC, BROWN RC. Pica episode reduction following initiation of bupropion in a developmentally disabled adult. *Ann Pharmacother* 2006, **40** : 2075-2076

BUGLE C, RUBIN HB. Effects of a nutritional supplement on coprophagia: a study of three cases. *Res Dev Disabil* 1993, **14** : 445-456

COHEN D, RAFFIN M, CANITANO R, BODEAU N, BONNOT O, et coll. Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Res Autism Spectr Disord* 2013, **7** : 167-175

CONSOLI A, DENIAU E, HUYNH C, PURPER D, COHEN D. Treatments in child and adolescent bipolar disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007, **16** : 187-198

COOPER SA, SMILEY E, MORRISON J, WILLIAMSON A, ALLAN L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry* 2007, **190** : 27-35

COORAY SE, BAKALA A. Anxiety disorders in people with learning disabilities. *Adv Psychiatr Treat* 2005, **11** : 355-361

COPPOLA G, IERVOLINO G, MASTROSIMONE M, LA TORRE G, RUIU F, PASCOTTO A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev* 2004, **26** : 373-376

COCCARO EF, HARVEY PD, KUPSAW-LAWRENCE E, HERBERT JL, BERNSTEIN DP. Development of neuropharmacologically based behavioral assessments of impulsive aggressive behavior. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1991, **3** : 44-51

DE KUIJPER G, HOEKSTRA P, VISSER F, SCHOLTE FA, PENNING C, EVENHUIS H. Use of anti-psychotic drugs in individuals with intellectual disability (ID) in the Netherlands: prevalence and reasons for prescription. *J Intellect Disabil Res* 2010, **54** : 659-667

DE LEON J, GREENLEE B, BARBER J, SABA AWI M, SINGH NN. Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2009, **30** : 613-669

DEB S, UNWIN GL. Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature: *Curr Opin Psychiatry* 2007, **20** : 461-466

DEB S, THOMAS M, BRIGHT C. Mental disorder in adults with intellectual disability. 1: Prevalence of functional psychiatric illness among a community-based population aged between 16 and 64 years. *J Intellect Disabil Res* 2001, **45** : 495-505

DEB S, FARMAH BK, ARSHAD E, DEB T, ROY M, UNWIN GL. The effectiveness of aripiprazole in the management of problem behaviour in people with intellectual disabilities, developmental disabilities and/or autistic spectrum disorder-A systematic review. *Res Dev Disabil* 2014, **35** : 711-725

DESSIBOURG CA, LAMBERT JL. Traitements médicaux et personnes déficientes intellectuelles. Éd. Médecine et Hygiène, 2007

DODD A, HARE DJ, ARSHAD P. The use of melatonin to treat sleep disorder in adults with intellectual disabilities in community settings—the evaluation of three cases using actigraphy. *J Intellect Disabil Res* 2008, **52** : 547-553

EINFELD SL. Systematic management approach to pharmacotherapy for people with learning disabilities. *Adv Psychiatr Treat* 2001, **7** : 43-49

ELCHAAR GM, MAISCH NM, AUGUSTO LMG, WEHRING HJ. Efficacy and safety of Naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2006, **40** : 1086-1095

EMC. Electronic Medicines Compendium. Risperdal. 2010. (<http://www.medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=12818> ; consulté le 6 juin 2012)

EMERSON E, HATTON C. Mental health of children and adolescents with intellectual disabilities in Britain. *Br J Psychiatry* 2007, **191** : 493-499

FILHO AGC, BODANESE R, SILVA TL, ALVARES JP, AMAN M, ROHDE LA. Comparison of Risperidone and Methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, **44** : 748-755

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA approves the first drug to treat irritability associated with autism, Risperdal. 2006
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108759.htm>)

GAGIANO C, READ S, THORPE L, EERDEKENS M, HOVE I. Short- and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behavior disorders. *Psychopharmacology* 2005, **179** : 629-636

GENTILE JP, GILLIG PM. *Psychiatry of intellectual disability: a practical manual*. John Wiley & Sons, 2012

GRAVESTOCK S. Eating disorders in adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000, **44** : 625-637

GREY IM, HASTINGS RP. Evidence-based practices in intellectual disability and behavior disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2005, **18** : 469-475

GUTKOVICH ZA, CARLSON GA. Medication treatment of bipolar disorder in developmentally disabled children and adolescents. *In: Treating childhood psychopathology and developmental disabilities*. MATSON JL, ANDRASIK F, MATSON ML (Eds). Springer New York, 2009: 253-285 (http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-09530-1_9)

GUY W. *Clinical Global Impressions ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology, Revised*. Bethesda, Md, National Institute of Mental Health, 1976

HAGERMAN RJ, MURPHY MA, WITTENBERGER MD. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1988, **30** : 377-392

HAGOPIAN LP, ROOKER GW, ROLIDER NU. Identifying empirically supported treatments for pica in individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2011, **32** : 2114-2120

HANDEN BL, GILCHRIST R. Practitioner Review?: Psychopharmacology in children and adolescents with mental retardation. *J Child Psychol Psychiatry* 2006, **47** : 871-882

HANDEN BL, HARDAN AY. Open-label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behavioral disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006, **45** : 928-935

HANDEN BL, BREAUX AM, GOSLING A, PLOOF DL, FELDMAN H. Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1990, **86** : 922-930

HANDEN BL, BREAUX AM, JANOSKY J, MCAULIFFE S, FELDMAN H, GOSLING A. Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 455-461

HANDEN BL, JANOSKY J, MCAULIFFE S, BREAUX AM, FELDMAN H. Prediction of response to methylphenidate among children with ADHD and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994, **33** : 1185-1193

HANDEN BL, JOHNSON CR, LUBETSKY M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2000, **30** : 245-255

HAS (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ). Autisme et autres troubles envahissants du développement: interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Argumentaire scientifique mars 2012

HÄSSLER F, REIS O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev* 2010, **16** : 265-272

HASTINGS RP, BECK A, DALEY D, HILL C. Symptoms of ADHD and their correlates in children with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2005, **26** : 456-468

HAW C, STUBBS J. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res* 2005, **49** : 858-864

HEINZ H. Klinisch-jugendpsychiatrische Erfahrungen mit Ciatyl. *Med Klin* 1967, **62** : 426-428

HOLDEN B, GITLESEN JP. Psychotropic medication in adults with mental retardation: prevalence, and prescription practices. *Res Dev Disabil* 2004, **25** : 509-521

HOLDEN B, GITLESEN JP. The relationship between psychiatric symptomatology and motivation of challenging behaviour: A preliminary study. *Res Dev Disabil* 2008, **29** : 408-413

HOLLANDER E, WASSERMAN S, SWANSON EN, CHAPLIN W, SCHAPIRO ML, et coll. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006, **16** : 541-548

HONIGFELD G, GILLIS RD, KLETT CJ. NOSIE: Nurses' Observation Scale for inpatient evaluation. In : ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, rev. ed. Rockville. GUY W (Ed). MD, NIMH, 1976

HOVE O, BODFISH J. Prevalence of eating disorders in adults with mental retardation living in the community. *Am J Ment Retard* 1999, **109** : 501-506

HURLEY AD. Mood disorders in intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2006, **19** : 465-469

JENNETT HK, HAGOPIAN LP. Identifying empirically supported treatments for phobic avoidance in individuals with intellectual disabilities. *Behav Ther* 2008, **39** : 151-161

KAPLAN G, MCCRACKEN JT. Psychopharmacology of Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Clin North Am* 2012, **59** : 175-187

KEMPH JP, DE VANE CL, LEVIN GM, JARECKE R, MILLER RL. Treatment of aggressive children with clonidine: results of an open pilot study. *Am J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 577-581

KOWATCH RA, FRISTAD M, BIRMAHER B, WAGNER KD, FINDLING RL, HELLANDER M. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, **44** : 213-235

LAAKSO ML, LINDBLOM N, LEINONEN L, KASKI M. Endogenous melatonin predicts efficacy of exogenous melatonin in consolidation of fragmented wrist-activity rhythm of adult patients with developmental brain disorders: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Sleep Med* 2007, **8** : 222-239

LERNER AJ. Treatment of pica behavior with olanzapine. *CNS Spectrums* 2008, **13** : 19

LEUCHT S, CORVES C, ARBTER D, ENGEL RR, LI C, DAVIS JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009, **373** : 31-41

LEUNISSEN CL, DE LA PARRA NM, TAN IY, RENTMEESTER TW, VADER CI, et coll. Antiepileptic drugs with mood stabilizing properties and their relation with psychotropic drug use in institutionalized epilepsy patients with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2011, **32** : 2660-2668

LOHR WD, HONAKER J. Atypical Antipsychotics for the Treatment of Disruptive Behavior. *Pediatr Ann* 2013, **42** : 72-77

LOTT IT, MCGREGOR M, ENGELMAN L, TOUCHETTE P, TOURNAY A, et coll. Longitudinal prescribing patterns for psychoactive medications in community-based individuals with developmental disabilities: utilization of pharmacy records. *J Intellect Disabil Res* 2004, **48** : 563-571

MARCUS RN, OWEN R, KAMEN L, MANOS G, MCQUADE RD, et coll. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009, **48** : 1110-1119

MASI G, MARCHESCHI M, PFANNER P. Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intellect Disabil Res* 1997, **41** : 268-272

1110 MATSON JL, DEMPSEY T. Autism spectrum disorders: Pharmacotherapy for challenging behaviors. *J Dev Phys Disabil* 2008, **20** : 175-191

- MATSON JL, SHOEMAKER ME. Psychopathology and intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2011, **24** : 367-371
- MATSON JL, BAMBURG JW, MAYVILLE EA, PINKSTON J, BIELECKI J, et coll. Psychopharmacology and mental retardation: a 10 year review (1990-1999). *Res Dev Disabil* 2000, **21** : 263-296
- MATSON JL, NEAL D, KOZLOWSKI AM. Treatments for the challenging behaviours of adults with intellectual disabilities. *Can J Psychiatry* 2012, **57** : 587-592
- MATSON JL, HATTIER MA, BELVA B, MATSON ML. Pica in persons with developmental disabilities: Approaches to treatment. *Res Dev Disabil* 2013, **34** : 2564-2571
- MCCARTHY J. Post-traumatic stress disorder in people with learning disability. *Adv Psychiatr Treat* 2001, **7** : 163-169
- MELTZER H, GILL B, PETTICREW M, HINDS K. OPCS Surveys of Psychiatric Morbidity in Great Britain, Report 1: the prevalence of psychiatric morbidity among adults living in private households. London, Her Majesty's Stationary Office, 1995
- MEVISSSEN L, DE JONGH A. PTSD and its treatment in people with intellectual disabilities: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2010, **30** : 308-316
- MILLET B, VANELLE JM, BENYAYA J. Prescrire les psychotropes. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2014
- OLIVER C, RICHARDS C. Self-injurious behaviour in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2010, **23** : 412-416
- OPEPS. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. 2006 (<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000593/index.shtml> ; consulté le 15 juin 2015)
- OWEN R, SIKICH L, MARCUS RN, COREY-LISLE P, MANOS G, et coll. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents With Autistic Disorder. *Pediatrics* 2009, **124** : 1533-1540
- PACE GM, TOYER EA. The effects of a vitamin supplement on the pica of a child with severe mental retardation. *J Appl Behav Anal* 2000, **33** : 619-622
- PAUL MM, AYUB M. Clozapine for psychotic disorders in adults with intellectual disabilities. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd, 1996 (<http://onlinelibrary.wiley.com.www.ezp.biu-montpellier.fr/doi/10.1002/14651858.CD010625/abstract>)
- PÉRISSE D, GUINCHAT V, HELLINGS JA, BAGHDADLI A. Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique : revue de la littérature. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2012, **60** : 42-51
- PFEIFER JC, KOWATCH RA, DELBELLO MP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: recent progress. *CNS Drugs* 2010, **24** : 575-593

PHILLIPS L, APPLETON RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol* 2004, **46** : 771-775

POLANCZYK G, DE LIMA MS, HORTA BL, BIEDERMAN J, ROHDE LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007, **164** : 942-948

POLITTE LC, MCDOUGLE CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology* 2014, **231** : 1023-1036

RANA F, GORMEZ A, VARGHESE S. Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. 2013 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009084.pub2/abstract>)

REINARES M, ROSA AR, FRANCO C, GOIKOLEA JM, FOUNTOLAKIS K, et coll. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013, **16** : 485-496

REINBLATT SP, RIFKIN A, FREEMAN J. The efficacy of ECT in adults with mental retardation experiencing psychiatric disorders. *J ECT* 2004, **20** : 208-212

ROJAHN J, MATSON JL, LOTT D, ESBENSEN AJ, SMALLS Y. The Behavior Problems Inventory: An instrument for the assessment of self-injury, stereotyped behavior, and aggression/destruction in individuals with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord* 1984, **31** : 577-588

ROWLES BM, FINDLING RL. Review of pharmacotherapy options for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD-like symptoms in children and adolescents with developmental disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2010, **16** : 273-282

RUSH AJ, FRANCES A. Expert consensus guideline series?: Treatment of psychiatric and behavioral problems in mental retardation. *Am J Ment Retard* 2000, **105** : 159-228

SAJITH S G, CLARKE D. Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review. *J Intellect Disabil Res* 2007, **51** : 2-13

SANTOSH PJ, BAIRD G. Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. *Lancet* 1999, **354** : 233-242

SAWYER A, LAKE JK, LUNSKY Y, LIU SK, DESARKAR P. Psychopharmacological treatment of challenging behaviours in adults with autism and intellectual disabilities: a systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2014, **8** : 803-813

SENÉCAL P, PAQUET A, RIVARD M. Évaluation et traitement de l'anxiété chez les personnes ayant une déficience intellectuelle. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 2011, **21** : 103-108

- SHEDLACK KJ, HENNEN J, MAGEE C, CHERON DM. Assessing the utility of atypical anti-psychotic medication in adults with mild mental retardation and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2005, **66** : 52-62
- SHIBER JR. Severe non-anion gap metabolic acidosis induced by Topiramate: a case report. *J Emerg Med* 2010, **38** : 494-496
- SINGH AN, MATSON JL, HILL BD, PELLA RD, COOPER CL, ADKINS AD. The use of clozapine among individuals with intellectual disability: a review. *Res Dev Disabil* 2010, **31** : 1135-1141
- DEB S, SOHANPAL SK, SONI R, LENÔTRE L, UNWIN G. The effectiveness of antipsychotic medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2007, **51** : 766-77
- SPIVAK B, MOZES T, MESTER R, KODELIK M, WEIZMAN A. Zuclopenthixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001, **11** : 279-284
- STIGLER KA, DIENER JT, KOHN AE, LI L, ERICKSON CA, et coll. Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009, **19** : 265-274
- STOLKER J, KOEDOOT P, HEERDINK E, LEUFKENS H, NOLEN W. Psychotropic drug use in intellectually disabled group-home residents with behavioural problems. *Pharmacopsychiatry* 2002, **35** : 19-23
- STURMEY P. Treatment of psychopathology in people with intellectual and other disabilities. *Canadian Journal of Psychiatry. Rev Can Psychiatr* 2012, **57** : 593-600
- SYMONS FJ, THOMPSON A, RODRIGUEZ MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: A quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil* 2004, **10** : 193-200
- THOMSON A, MALTEZOS S, PALIOKOSTA E, XENITIDIS K. Amphetamine for attention deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2009a, **1** : CD007009
- THOMSON A, MALTEZOS S, PALIOKOSTA E, XENITIDIS K. Risperidone for attention-deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2009b, **2** : CD007011
- TYRER P, OLIVER-AFRICANO PC, AHMED Z, BOURAS N, COORAY S, et coll. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, **371** : 57-63
- VAN DE WOUW E, EVENHUIS HM, ECHELD MA. Prevalence, associated factors and treatment of sleep problems in adults with intellectual disability: a systematic review. *Res Dev Disabil* 2012, **33** : 1310-1332

WACHTEL LE, DHOSSCHE DM, FINK M, JAFFE R, KELLNER CH, et coll. ECT for developmental disability and severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2013, **170** : 1498-1499

WASDELL MB, JAN JE, BOMBEN MM, FREEMAN RD, RIETVELD WJ, et coll. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008, **44** : 57-64

WING L, GOULD J. Systematic recording of behaviors and skills of retarded and psychotic children. *J Autism Child Schizophr* 1978, **8** : 79-97