



**HAL**  
open science

# Efficacité et tolérance des traitements antipsychotiques chez les personnes avec trouble du développement intellectuel et schizophrénie : revue systématique actualisée et étude transversale

Elsa Courtial

## ► To cite this version:

Elsa Courtial. Efficacité et tolérance des traitements antipsychotiques chez les personnes avec trouble du développement intellectuel et schizophrénie : revue systématique actualisée et étude transversale. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04713007

**HAL Id: dumas-04713007**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04713007v1>**

Submitted on 28 Sep 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES TRAITEMENTS  
ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LES PERSONNES AVEC TROUBLE DU  
DÉVELOPPEMENT INTELLECTUEL ET SCHIZOPHRÉNIE : REVUE  
SYSTÉMATIQUE ACTUALISÉE ET ÉTUDE TRANSVERSALE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : PSYCHIATRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 24/09/2024

Par Mme Elsa COURTIAL

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Mircea POLOSAN

Membres :

Mme le Pr Stéphanie BIOULAC-ROGIER

M. le Pr Clément DONDÉ (directeur de thèse)

M. le Dr Arnaud POUCHON

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF	ADAM Jean-François	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	ATALLAH Ihab	Oto-rhyno-laryngologie
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCU-PH	BELLIER Alexandre	Anatomie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	CASEZ Olivier	Neurologie
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH émérite	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURÉ Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
PU-PH	GIRARD Edouard	Chirurgie viscérale et digestive
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PR Ass. Méd.	MAURENT-PALOMBI Karine	Ophtalmologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCF Ass.MG	MINIER Pierre	Médecine Générale
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBLOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	NAVARRE Manon	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	NGUON Anne-Sophie	Psychiatrie d'adultes
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH émérite	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PR	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TRILLING Bertrand	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VERRY Camille	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

## DÉDICACES

Est venue l'heure des remerciements, et pour commencer, je tiens à remercier tous les membres du Jury :

Monsieur le Professeur Clément DONDE, merci sincèrement pour votre encadrement bienveillant tout au long du travail de cette thèse. Merci pour votre soutien, votre réactivité et votre enseignement.

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN, merci de me faire l'honneur d'être le président du jury de ma thèse.

Madame la Professeure Stéphanie BIOULAC-ROGIER, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, pour votre soutien dans mes projets et pour votre bienveillance tout au long de mon internat.

Monsieur le Docteur Arnaud POUCHON, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Et merci à tous pour votre présence et vos retours sur ce travail, pour vos enseignements au cours de ma formation d'interne, mais aussi pour certains, dès mon externat de médecine.

Je veux remercier aussi toutes les personnes passionnées que j'ai rencontrées dans mes différents lieux de stage : nombreux internes et médecins au cours de mes études de médecine, les médecins et les équipes de Debussy, de Matisse, de l'UPE, de psychiatrie de liaison du CHU de Grenoble, d'addictologie d'Annecy, du CRP, et du Sommeil de Lille pour avoir rendu mon internat une source d'épanouissement professionnel, personnel et humain. Merci pour votre bienveillance, votre énergie, votre soutien et de m'avoir inspirée pour mon futur exercice de médecin psychiatre.

Je dédie aussi ce travail à tous les patients, qui entrent dans un parcours de soin, pour qui la médecine doit continuer de progresser, évoluer, et que j'espère aider avec mon métier.

Merci aux patients que j'ai pu aider par le passé, qui me donnent cette motivation et ce plaisir à travailler. Merci à tous les patients de m'apprendre tous les jours un peu plus.

## REMERCIEMENTS

Voilà, je sais que mes mots ne seront pas à la hauteur de ma reconnaissance, et ils seront succincts...

Mes remerciements vont désormais à ceux sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui... ,

A mes proches, ceux qui sont là depuis le début, ceux qui ont été présents sur une partie du parcours et ceux qui ne sont malheureusement plus là pour partager cette étape de ma vie.

Merci Maman, Merci Papa, pour TOUT...de m'avoir soutenue, encouragée, aidée et inspirée toutes ces années. Rien, c'est sûr, n'aurait été possible sans vous.

Merci Grégory et Renaud, d'être ces frères géniaux.

Merci Eloïse et Maëlysa de faire partie de la famille et Merci Anaëlle pour tous ces bons moments et ton soutien.

Merci à ceux dont je regrette l'absence.

Merci Mamiette, pour ton amour, ta générosité et ta fierté affichée que je devienne médecin.

Merci Papy, pour ton dévouement et ta générosité.

Merci Papy et Mamie, pour vos encouragements à poursuivre ma voie.

Merci à tous les quatre, qui chacun à votre manière, m'avez marquée par vos valeurs.

Merci à toi Danaée, mon amie de toujours, pour tous ces grands moments. Merci d'être toujours là dans ma vie.

Merci Mylène pour ton amitié et tous ces souvenirs, passés, présents et à venir.

Merci Marie, pour toutes ces années, ces aventures et ces partages, tu as vraiment contribué à rendre ces années d'études de médecine mémorables, de cette symbolique inscription de P2 jusqu'à aujourd'hui...et je l'espère pour les années à venir.

Sans oublier celles et ceux que je n'ai pas cités mais pour qui j'ai une vraie pensée : mon parrain, mes amis d'enfance, mes amis du lycée, mes amis de médecine, mes amis du rock, mes amis rencontrés à Grenoble, à Annecy, à Lund, à Lille ou au cours de mes voyages et ma famille. Merci de contribuer à cette belle vie, humaine, libre, passionnante et merveilleuse, remplie de souvenirs. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagnée sur ce chemin pour devenir la personne que je suis aujourd'hui. J'ai beaucoup de chance ! Merci !

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES .....	7
REMERCIEMENTS .....	8
TABLE DES MATIÈRES .....	9
LISTE DES FIGURES .....	11
LISTE DES TABLEAUX .....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	12
GLOSSAIRE .....	13
RÉSUMÉ .....	20
INTRODUCTION .....	22
MÉTHODES .....	28
1. La revue systématique .....	28
Critères d'inclusion .....	28
Critères d'exclusion .....	28
Collecte des données .....	29
Données .....	29
Identification .....	31
Screening .....	31
Eligibilité .....	31
Inclusion .....	31
2. L'étude transversale .....	32
RÉSULTATS .....	33
1. La revue systématique .....	33
A) Les antipsychotiques de première génération AP1G .....	39
B) Les antipsychotiques de seconde génération AP2G .....	42
DISCUSSION .....	53
1. Aspect démographique .....	53
2. Pratiques de prescription .....	56
3. Efficacité .....	57
4. Tolérance .....	57
5. Forces et limites des études .....	60
6. Perspectives pour la recherche et pistes futures .....	63
CONCLUSION .....	65

BIBLIOGRAPHIE .....	67
ANNEXE A : Article soumis : Antipsychotic medication in people with intellectual disability and schizophrenia: A 25-year updated systematic review and cross-sectional study .....	78
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	99

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1 : Diagramme de flux .....</b>	<b>31</b>
---	-----------

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 : Études de cas incluses dans la revue systématique .....</b>	<b>34</b>
--	-----------

<b>Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biochimiques du groupe avec un trouble du développement intellectuel et une schizophrénie inclus dans la cohorte transversale rétrospective .....</b>	<b>52</b>
--	-----------

<b>Tableau 3 : Syndromes génétiques et CNVs retrouvés le plus souvent dans les psychoses, issu du PNDS Schizophrénie à début précoce 2022.....</b>	<b>54</b>
--	-----------

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AP : antipsychotiques

AP1G : antipsychotiques de première génération

AP2G : antipsychotiques de deuxième génération

ES : Exome sequencing

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale, échelle de dépression de Hamilton

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

ND : non disponible

QI : Quotient intellectuel

Score AIMS : Score Abnormal Involuntary Movement Scale

Score BPRS : Score Brief Psychiatric Rating Scale

SCZ : schizophrénie

SCZ-A : trouble schizo affectif

TDI : trouble du développement intellectuel

TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TOC : trouble obsessionnel compulsif

TSA : trouble du spectre de l'autisme

## GLOSSAIRE

**Adhésion au traitement** : engagement volontaire et actif du patient dans sa prise en charge, définie suite à une décision médicale partagée entre le patient et son médecin, elle peut être mesurée notamment via l'observance aux différentes mesures thérapeutiques.

**Agranulocytose** : disparition des polynucléaires neutrophiles (PNN) sanguins dont les neutropénies profondes (PNN inférieur à 0,5 G/L de sang).

**Akathisie** : Impossibilité de rester assis, immobile, souvent associée aux traitements psychotropes (neuroleptiques, molécules sérotoninergiques).

**Antipsychotiques** : médicaments psychotropes, auparavant appelés neuroleptiques, utilisés pour le traitement des troubles psychotiques dont la schizophrénie et pour leur valence sédatrice dans certaines situations.

**Approches orientées rétablissement** : approches thérapeutiques destinées à favoriser le rétablissement des personnes qui vivent avec des troubles psychiques.

**Autorisation de mise sur le marché A.M.M** : Pour être commercialisée, une spécialité pharmaceutique doit obtenir préalablement une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est demandée par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, sur la base d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée.

**Biais de mémorisation** : en recherche, erreur systématique qui conduit à classer des sujets de façon erronée, survenant lorsque les sujets ont une propension différente (et souvent plus importante) à se souvenir de l'événement ou de l'exposition dans un groupe plutôt qu'un autre.

**Biais de notification** : survient quand la diffusion des résultats d'une étude est influencée par la nature et l'orientation des résultats obtenus ou souhaités.

**Biais de publication** : type de biais de notification, qui est en science le fait que les chercheurs et les revues scientifiques ont bien plus tendance à publier les expériences ayant obtenu un résultat positif que des expériences ayant obtenu un résultat négatif.

**Classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> révision CIM-10** : classification statistique codant notamment les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures, publiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

**Contexte polygénique** : qui implique plusieurs gènes.

**Comorbidité** : association de deux maladies, psychiques ou physiques, fréquemment observée dans la population (sans causalité établie, contrairement aux *complications*).

**Compliance au traitement** : capacité d'un patient à respecter un protocole thérapeutique.

**Comportements défis** : comportements qui posent « de véritables défis à l'organisation des structures d'accueil et à l'intégration communautaire, plus particulièrement dans la nature des services permettant de répondre aux besoins de la personne déficiente ». Ils ont notamment pour caractéristique de (Willaye, 2013) de présenter un danger pour la personne ou pour autrui, de s'aggraver en l'absence d'intervention, de rendre l'intégration sociale ou les apprentissages difficiles.

**Copy Number Variants CNVs** : situation dans laquelle le nombre de copies d'un segment d'ADN varie entre les individus.

**Délire de Capgras** : idée délirante qui consiste en la conviction qu'un proche a été remplacé par un sosie.

**Dyskinésie aiguë** : mouvement involontaire induit par les traitements antipsychotiques, survenant en début de traitement ou après une modification de traitement, généralement réversible à l'arrêt du traitement ou à la prise d'un traitement correcteur anticholinergique.

**Dyskinésie tardive** : mouvements anormaux involontaires, répétitifs, incontrôlables induits par les traitements antipsychotiques, survenant après plusieurs semaines de l'introduction d'un traitement antipsychotique, persistants plus de 4 semaines, parfois irréversibles, et généralement localisé dans la sphère oro-faciale dont des grimaces, la protrusion de la langue, le claquement des lèvres ou leur plissement et le clignement des yeux.

**Dystonie aiguë** : contractions musculaires soutenues survenant dans les jours de l'introduction ou de l'augmentation d'antipsychotique, tels que des torsions, des mouvements répétitifs et des postures anormales (rétrocolis, extension du tronc, déviation des yeux, contraction de la mâchoire, protrusion de la langue), variables selon les individus.

**Dystonie tardive** : contractions musculaires soutenues survenant à distance de l'introduction ou l'augmentation d'un traitement antipsychotique.

**Éclipse diagnostique « diagnostic overshadowing »** : fait d'attribuer tout autre problème à un diagnostic de trouble majeur déjà posé induisant un sous diagnostic de troubles comorbides.

**Éducation thérapeutique du patient / Psycho-éducation :** Intervention thérapeutique et pédagogique qui vise à informer les patients et leurs proches sur les différents aspects du trouble psychiatrique. L'objectif est de promouvoir les capacités pour y faire face, créer un climat de collaboration et renforcer l'alliance thérapeutique, favoriser l'autonomie, l'implication active dans des actions en faveur de sa santé et son bien-être, afin de faciliter l'élaboration de stratégies personnalisées.

**Effet indésirable/effet secondaire :** réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse).

**Encéphalite :** inflammation de l'encéphale d'étiologies variées (infectieuses, immunologiques, métaboliques).

**Équivalent chlorpromazine :** correspond à la dose d'un médicament équivalent à 100 mg de chlorpromazine, qui aide les cliniciens à estimer de manière approximative la dose équivalente entre deux traitements en cas de changement de traitement.

**Fonctions cognitives :** capacités de notre cerveau qui nous permettent d'être en interaction avec notre environnement. Il en existe plusieurs : l'attention, la mémoire, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, les fonctions visuo-spatiales, la cognition sociale...

**Galactorrhée :** écoulement anormal de lait en dehors de la lactation.

**Hallucinations :** perceptions sans objet à percevoir.

**Ichtyose liée à l'X :** Maladie rare de la peau, d'origine génétique, caractérisée par une desquamation cutanée généralement légère en association avec des manifestations extra cutanées.

**Idées délirantes :** convictions inébranlables, non partagées par le groupe socio-culturel auquel appartient la personne, que l'on caractérise par leur mécanisme, leur thème, leur systématisation c'est-à-dire leur cohérence, leur extension dans la vie de la personne, leur participation affective et l'adhésion du patient.

**Insight :** conscience d'avoir un trouble psychiatrique.

**Intervention familiale :** interventions thérapeutiques à destination des proches du patient. On peut citer par exemple, le programme BREF, un programme court en 3 séances.

**Phencyclidine** : drogue de synthèse, de la famille des hallucinogènes, initialement développée comme anesthésiant et retirée du marché du fait des effets secondaires.

**Plan France Génomique 2025** : plan qui vise à faire évoluer à l'horizon de 2025 la façon de diagnostiquer, prévenir, et soigner les patients et de s'assurer que chacun puisse accéder aux nouvelles technologies de la médecine génomique de manière équitable sur tout le territoire.

**Psychose** : condition de causes diverses dans laquelle peut survenir des modifications de la pensée, des idées ou des perceptions, comme des idées délirantes ou des hallucinations. En psychiatrie, la schizophrénie entre dans la catégorie des troubles psychotiques.

**Réhabilitation psychosociale** : ensemble des actions mises en œuvre auprès des personnes souffrant de troubles psychiques pour favoriser leur autonomie et indépendance dans la société. Elle concerne le domaine clinique (symptômes, traitements), fonctionnel (capacités cognitives, relationnelles, autonomie) et social (logement, gestion du budget, retour à l'emploi). Elle comprend un ensemble varié d'outils visant à prendre en compte au mieux chaque difficulté : dont la remédiation cognitive, l'entraînement de la cognition sociale, la psychoéducation du patient, les thérapies cognitivo comportementales, la pair-aidance, l'ergothérapie, les groupes de thérapies corporelles et de pleine conscience, l'accompagnement vers les projets professionnels et sociaux. Elle se base toujours sur les capacités préservées des personnes pour palier au mieux aux déficits.

**Remédiation cognitive** : thérapie psychosociale constituée d'un ensemble d'outils thérapeutiques ayant pour but de restaurer ou de compenser des difficultés cognitives chez un sujet, par l'utilisation de techniques d'apprentissage.

**Rétablissement** : processus par lequel les personnes souffrant de troubles psychiatriques sévères peuvent dépasser les effets de la maladie en modifiant leurs attitudes, valeurs, sentiments, perceptions et buts dans la vie dans un contexte de découverte personnelle, de renouveau et de transformation, de façon à vivre une vie satisfaisante, prometteuse et utile en dépit des limites causées par la maladie.

**Retard (global) de développement** : Diagnostic réservé aux sujets de moins de 5 ans qui sont trop jeunes pour subir des tests standardisés correspondant à une situation quand une personne n'accède pas aux stades attendus de son développement dans plusieurs domaines du fonctionnement intellectuel avec nécessité d'une réévaluation ultérieure

**Schizophrénie** : trouble psychiatrique caractérisé par l'association d'au moins deux syndromes parmi lesquels : des hallucinations, des idées délirantes, une désorganisation et/ou un syndrome négatif pendant plus de 6 mois.

**Score BPRS Brief Psychiatric Rating Scale**: échelle de cotation rapide des symptômes psychiatriques majeurs, pour évaluer les changements.

**Score PANSS Positive and Negative Syndrome scale** : échelle qui évalue dans la schizophrénie : trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items).

**Settings** : dans la recherche médicale clinique, correspond aux conditions de prise en soin des patients.

**Single Gene variant** : situation dans laquelle des variations sont localisées sur une séquence d'ADN spécifique à un gène.

**Syndrome de délétion 3q29** : syndrome d'origine génétique associé à des manifestations cliniques variables, dont un déficit intellectuel et une dysmorphie faciale.

**Syndrome de délétion 22q11.2 ou Syndrome de Di George** : affection due à la perte d'un petit fragment du chromosome 22, associée à diverses anomalies variables dont les plus fréquentes sont des malformations cardiaques, une fente du palais et des difficultés d'apprentissage.

**Syndrome de désorganisation** : caractérisé par une mauvaise coordination des idées, des affects et du comportement général du patient, comme : l'étrangeté du vécu, la perturbation dans le cours de pensée (barrage, fading mental, diffluence, pensée tangentielle, pensée circonlocutoire, pensée stéréotypée), dans le langage (néologisme, paralogisme, agrammatisme, palilalie, écholalie, associations de mots par assonances ou allitérations), dans le contenu de la pensée (rationalisme morbide, hermétisme), dans les émotions (rires ou pleurs immotivés, ambivalence affective, colères, larmes ou crises clastiques inexplicables) et le comportement (maniérisme, paramimie, parakinésie, bizarrerie comportementale).

**Syndrome de Turner** : anomalie chromosomique due à l'absence de tout ou partie d'un des deux chromosomes X chez la femme entraînant le plus souvent une petite taille et un défaut de fonctionnement des ovaires et de façon plus variable d'autres manifestations telles que des anomalies du cœur et des reins, des particularités au niveau du visage et des membres.

**Syndrome négatif** : caractérisé par un appauvrissement des idées avec alogie, des affects, et du comportement global (avec aboulie, apragmatisme, repli, clinophilie, incurie).

**Syndrome parkinsonien improprement appelé syndrome extra-pyramidal** : syndrome caractérisé par une triade symptomatique : tremblement de repos, akinésie, et rigidité plastique.

**Syndrome positif** : se caractérise par des convictions délirantes non partagées par le groupe socio-culturel auquel appartient le sujet, de divers mécanismes dont les hallucinations, les interprétations, les intuitions, ou l'imagination.

**Syndrome malin des neuroleptiques** : syndrome neuropsychiatrique rare associé à l'administration d'un antipsychotique ou d'autres antagonistes des récepteurs dopaminergiques (D2) à l'activité centrale, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, un dysfonctionnement autonome et une altération de la conscience.

**Tests génétiques chromosomal Microarray Analysis (CMA) ou analyse par puces d'hybridation génomique comparative, ou Array comparative genomic hybridization (aCGH)** : une technique de cytogénétique moléculaire permettant d'analyser les variations du nombre de copies de segments d'ADN.

**Tests génétiques séquençage d'exomes (ES Exome Sequencing)** : séquençage en une seule étape de l'ensemble des régions codantes du génome humain (contenant plus de 85 % des mutations pathogènes).

**Thérapie cognitivo- comportementale** : thérapies qui permettent de travailler sur les biais de raisonnement (perceptions erronées de l'environnement par exemple), sur l'affirmation de soi... Les séances sont individuelles ou groupales.

**Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité** : trouble neurodéveloppemental associant hyperactivité et impulsivité et/ou trouble de l'attention.

**Trouble du développement intellectuel TDI ou handicap intellectuel** : trouble du neurodéveloppement caractérisé par un déficit des fonctions intellectuelles et des fonctions adaptatives débutant au cours du développement. Dans notre étude nous retenons les niveaux de sévérité suivants (*bien qu'actuellement le DSM-5 classe les différents niveaux en fonction du niveau du fonctionnement adaptatif plus à même de refléter le niveau d'assistance requise et non du quotient intellectuel QI*). **Léger** : QI entre 50 et 69 ; **Moyen** : QI entre 35 et 49 ; **Grave/Sévère** : QI entre 20 et 34 ; **Profond** : QI inférieur à 20.

**Trouble du neurodéveloppement :** trouble caractérisé par un début d'apparition au cours du développement.

**Trouble obsessionnel compulsif TOC :** trouble psychiatrique caractérisé par l'association d'obsessions et de compulsions.

**Trouble schizo-affectif :** trouble psychiatrique caractérisé par des périodes ininterrompues pendant lesquelles sont associés des symptômes psychotiques (hallucinations, idées délirantes, désorganisation, symptômes négatifs) et des symptômes thymiques (dépression ou manie) dont au moins deux semaines de symptômes psychotiques en l'absence de symptôme thymique et présence de symptômes thymiques pendant la majorité de l'évolution de la maladie.

**Trouble schizophréniforme :** trouble qui répond aux critères de schizophrénie de durée comprise entre 1 et 6 mois.

**Trouble du spectre autistique TSA :** trouble du neurodéveloppement associant des déficits persistants de la communication et des interactions sociales dans des contextes variés et un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités.

## RÉSUMÉ

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère qui débute généralement en fin d'adolescence et début d'âge adulte dont l'hypothèse physiopathologique actuelle retient des mécanismes complexes avec une interaction entre vulnérabilité génétique et expositions environnementales, orientant vers un stade final d'un trouble développemental.

Dans cette perspective, la schizophrénie est souvent associée à des troubles du neurodéveloppement, notamment le trouble du développement intellectuel, d'autant plus que le début est précoce. On sait de plus, que le déficit cognitif est un facteur pronostic important dans la schizophrénie. Cependant, aucune recommandation internationale n'explicite la prise en soins des patients avec la comorbidité schizophrénie et trouble du développement intellectuel et il n'existe pas de donnée sur l'efficacité et la tolérance des traitements antipsychotiques dans cette population.

Notre objectif est de déterminer l'efficacité des antipsychotiques dans le traitement des individus avec un diagnostic duel de trouble du développement intellectuel TDI et d'une schizophrénie.

Pour cela, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour explorer le risque et le bénéfice des traitements antipsychotiques de la schizophrénie dans le cadre d'un TDI. En parallèle, nous avons réalisé une étude transversale rétrospective sur le profil de tolérance aux antipsychotiques d'une cohorte représentative associant TDI et schizophrénie.

Un état des lieux des connaissances a été réalisé sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques chez les patients avec un trouble du développement intellectuel et un trouble schizophrénique ou un trouble schizo-affectif, de tout âge, via une recherche des publications en français, anglais voire d'autres langues traitant du sujet sur Pub Med entre 1999 et 2024.

On constate qu'il n'existe pas d'étude comparative sur le sujet et que nos résultats ne sont qu'issus d'études de cas (n=18) hétérogènes et de qualité variable, avec des données disponibles pour 24 individus. Dans la majorité des cas les antipsychotiques améliorent les symptômes positifs. Les symptômes négatifs sont aussi améliorés, de même que les comportements défaits. Les effets secondaires les plus fréquents rapportés sont neurologiques et métaboliques.

Dans l'étude transversale rétrospective, nous rapportons les données de 112 individus avec la comorbidité TDI et schizophrénie. 103 participants étaient traités par antipsychotiques, dont 39% étaient sous monothérapie antipsychotique. Parmi eux, 35% étaient au-dessus du seuil

d'obésité, 25% étaient au-dessus du seuil d'hyperglycémie, et 25% au-dessus du seuil de dyslipidémie. L'indice de masse corporelle ne différait pas entre les groupes.

En conclusion, cette étude fournit une base initiale pour une preuve d'efficacité des médicaments antipsychotiques pour la schizophrénie dans une population avec un TDI. Cependant, il pourrait exister un risque augmenté d'effets indésirables métaboliques, d'où l'importance d'une surveillance étroite de la glycémie, du bilan lipidique et du poids qui se doit d'être établie lors d'une prescription d'antipsychotiques dans cette population.

Il est urgent de conduire des essais contrôlés randomisés afin de baser la pratique clinique sur des preuves et non sur l'extrapolation de données issues d'une population de patients avec schizophrénie sans trouble du développement intellectuel, qui est potentiellement très différente dans les réponses aux traitements psychotropes.

Mots clefs : trouble du développement intellectuel ; schizophrénie, antipsychotiques, efficacité, tolérance, sécurité.

# INTRODUCTION

## La schizophrénie

La schizophrénie, qui appartient aux troubles psychotiques, est un trouble psychiatrique qui toucherait 0.28% de la population mondiale soit 24 millions de personnes dans le monde (1) et 600 000 personnes en France (PNDS schizophrénie à début précoce 2022). Elle représente une source de morbi-mortalité et de handicap importante avec une espérance de vie réduite de 13 à 15 ans et un taux d'inactivité professionnelle entre 70 et 90% (2). Bien que la schizophrénie soit une pathologie chronique, certains patients atteints de schizophrénie, pris en charge précocement en début d'évolution de la maladie peuvent atteindre la rémission, c'est-à-dire la disparition des symptômes, se rétablir complètement (1 patient sur 3 selon Harrison et al.,2001) (3) et certains pourraient arrêter le médicament après plusieurs années.

Les mécanismes de la schizophrénie, trouble qui apparaît généralement en fin d'adolescence ou au début de l'âge adulte, sont encore mal connus.

La théorie physiopathologique de la schizophrénie actuelle, fait l'hypothèse d'une articulation et d'une interaction entre le contexte polygénique et les facteurs de stress environnementaux. (rappelé par Guardiola-Ripoll and al., 2023)(4) comme les complications périnatales, la consommation de cannabis, l'environnement urbain (5), la migration, la naissance en hiver et d'importants traumatismes psychologiques pendant l'enfance. La participation génétique dans les études de jumeaux serait de 60 à 85% dont la plupart est due aux effets combinés d'un grand nombre de variants communs Single Nucleotide Polymorphisms SNP dans la séquence d'ADN du génome qui chacun a individuellement un effet mineur (augmentation du risque de schizophrénie <10%). Toutefois, il existe des variants de la séquence d'ADN très rares avec un effet majeur notamment les variants du nombre de copies CNV comme les microdélétions, les microduplications ou les mutations de novo. Les gènes impliqués sont responsables du développement et du fonctionnement des synapses (connexion entre deux neurones). (PNDS schizophrénie à début précoce 2022).

Le diagnostic de schizophrénie s'appuie sur la classification américaine DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (6) et sur la classification internationale des maladies 11<sup>ème</sup> édition The International Classification of Disease, eleventh edition (ICD-11, the World Health Organization) (7) et est porté lorsqu'un individu présente depuis plus de 6 mois des symptômes avec une modification de la perception de la réalité à type d'idées délirantes ou d'hallucinations appelé syndrome positif, associé à des troubles de la pensée ou

du comportement appelé syndrome de désorganisation ou associé à une diminution des activités, de la pensée et des émotions appelé syndrome négatif, entraînant un retentissement significatif sur le fonctionnement de la personne ou une souffrance majeure, en dehors de toute cause médicale organique ou toute prise de toxique.

La prise en soins de ce trouble est globale et associée : traitement médicamenteux par antipsychotiques, psychothérapie type Thérapie Cognitivo-Comportementale, interventions familiales, réhabilitation psychosociale et remédiations cognitives, éducation thérapeutique du patient, autres approches orientées rétablissement.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la schizophrénie, mais les symptômes de la schizophrénie sont traitables.

En effet, le traitement de référence « le gold standard » de la schizophrénie correspond aux médicaments antipsychotiques AP, des médicaments agissant principalement comme des antagonistes du récepteur à la dopamine D2 et d'autres récepteurs de type sérotoninergiques au niveau cérébral et sont efficaces dans 90% des cas sur les symptômes positifs. (8).

Les recommandations américaines de 2020 (9), qui sont les recommandations internationales les plus récentes, préconisent l'utilisation des AP dans la schizophrénie avec un choix de molécules individualisé en prenant en considération les caractéristiques médicamenteuses, les caractéristiques du patient et la préférence du patient. En effet, les AP présentent des effets indésirables fréquents et parfois sévères, avec deux types d'effets secondaires principaux selon les molécules.

Les molécules les plus anciennes appelées antipsychotiques de première génération AP1G exposent à des effets indésirables neurologiques plus ou moins réversibles avec par exemples des syndromes extra pyramidaux, des dystonies ou des dyskinésies aiguës ou tardives avec des contractions musculaires involontaires. Les molécules plus récentes appelées antipsychotiques de deuxième génération AP2G, qui ont un profil d'action légèrement différent, avec une action antagoniste plus importante sur les récepteurs de la sérotonine 5HT2A (10), présentent moins d'effets indésirables neurologiques bien que ceux-ci soient possibles, et les AP2G ont principalement des effets secondaires d'ordre métabolique comme la prise de poids, le diabète, les anomalies lipidiques. A noter, le cas particulier de la clozapine, un AP2G, qui est connue pour entraîner des neutropénies et des agranulocytoses, ce qui peut provoquer des infections sévères potentiellement mortelles. Une surveillance de ce paramètre est donc obligatoire par des prélèvements sanguins répétés tout au long du traitement par clozapine.

La schizophrénie est aussi fréquemment associée à des comorbidités, notamment psychiatriques comme les troubles du neurodéveloppement (TND), les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles du comportement et les abus de substance (11). Les TND regroupent : le trouble du spectre de l'autisme (TSA), le trouble du développement intellectuel (TDI), le trouble du langage oral, le trouble de la coordination, le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, et les troubles de l'apprentissage. Ils seraient associés à 70% des cas de schizophrénie à début précoce, c'est-à-dire des schizophrénies diagnostiquées avant l'âge de 18 ans (12). Le PNDS schizophrénie à début précoce de la Haute Autorité de Santé datant de 2022, recommande dans ce sens une vigilance accrue pour les troubles psychotiques chez les enfants présentant des troubles du neurodéveloppement. Les pistes de recherches actuelles voient aussi la schizophrénie comme le stade final d'un processus neurodéveloppemental anormal. Dans ce sens, des études génétiques rapportent que l'un des 32 variants génomiques ultra rares identifiés comme étiologie de schizophrénie prouvée ou avec des arguments forts, serait retrouvés chez 3% des patients avec SCZ (13) et serait présent chez 36% des patients avec TND (14).

Dans la pratique clinique en psychiatrie, il n'est aussi pas rare de constater l'association des troubles neurodéveloppementaux et de la schizophrénie, que ce soit en population pédiatrique ou adulte, ce qui peut constituer un défi que ce soit au niveau de la tolérance, de l'efficacité des traitements ou encore à travers la communication soignant-malade.

On sait de plus, que les troubles cognitifs ont une influence sur le pronostic des premiers épisodes psychotiques et peuvent aussi être liés à d'autres variables cliniques tels que l'insight, l'adhésion au traitement, l'usage de substance, et la participation dans les thérapies (14). Dans la schizophrénie, le fait d'avoir un trouble du développement intellectuel est un facteur de mauvais pronostic avec rétablissement incomplet (15,16).

À la suite de ce constat on peut s'intéresser ainsi spécifiquement au trouble du développement intellectuel qui touche en premier lieu les fonctions cognitives, facteur pronostic majeur de la SCZ.

### **Le trouble du développement intellectuel**

Le trouble du développement intellectuel TDI aussi appelé handicap intellectuel dans le DSM-5 et anciennement appelé retard mental ou encore déficience intellectuelle, est présent chez 1 à 3% de la population générale. Par définition, il est caractérisé par un déficit des fonctions

intellectuelles et par un déficit des fonctions adaptatives, débutant au cours du développement, et engendrant un retentissement fonctionnel dans la vie sociale, éducative, familiale et professionnelle en l'absence d'assistance au long cours. Le diagnostic est réalisé cliniquement et via des tests psychométriques mesurant le quotient intellectuel qui par définition est inférieur à 70, avec des niveaux de sévérité variables.

La prévalence vie entière des troubles mentaux chez les personnes avec un TDI est significative, avec des taux qui varient considérablement entre 32 % et 49% et qui sont dépendants des critères diagnostiques utilisés, de la sévérité du TDI et des conditions dans lesquelles le diagnostic est réalisé (17,18). Ce problème est exacerbé par le fait que la sévérité du TDI majore la difficulté à diagnostiquer un trouble psychiatrique spécifique. Par exemple, chez une personne avec un TDI, un comportement anormal qui pourrait traduire un trouble psychiatrique spécifique chez une personne avec une intelligence normale peut avoir différentes causes. Dans ce sens, par exemple, quand le diagnostic de schizophrénie est porté dans le cas d'un TND il faut qu'il y ait la présence d'hallucinations ou de délires importants pendant au moins un mois (PNDS schizophrénie à début précoce 2022). Malgré ces difficultés, 3.7 à 5.2% des patients avec TDI sont diagnostiqués avec une schizophrénie associée (2,19), ce qui correspond à une prévalence 10 fois supérieure à celle de la population générale sans TDI. A souligner une variabilité en fonction du niveau de sévérité du TDI, comme l'illustre l'étude de Folch et al.,2017(20), qui portait sur 953 patients avec TDI. Elle rapportait une prévalence de psychose de 6.50% sur l'échantillon totale, 11% pour le TDI léger, 6.6% pour le TDI modéré, 5.2% pour le TDI sévère et 2.10% pour le TDI profond.

Ces personnes avec TDI seraient donc souvent soumises à une prise en charge psychiatrique notamment dans le cadre d'une comorbidité avec la schizophrénie. Cependant, il n'existe pas de recommandations internationales pour le traitement des patients avec SCZ et TDI à ce jour. Il est aussi bien connu que les patients avec un TND seraient plus sensibles aux effets indésirables des psychotropes (23). En parallèle, on sait, de plus, que les antipsychotiques, le traitement gold standard de la schizophrénie est le traitement psychotrope le plus prescrit chez les individus avec un TDI (21,22). Cependant, les antipsychotiques dans cette population sont majoritairement prescrits hors AMM « off-label » pour des comportements défis (agressivité, auto agressivité), qu'ils soient ou non associés à une schizophrénie (23). Le taux de prescription rejoint 27-35% de ces individus dans les services de santé mentale et ces personnes reçoivent souvent des antipsychotiques pour de longues durées sans réévaluation (21,24). L'étude de Folch et al.2017(20), rapportait que sur 953 sujets avec un TDI, 47.3% étaient traités par au

moins un antipsychotique et que 21.7% des patients avaient un traitement psychotrope sans indication posée par un diagnostic psychiatrique. De même, De Kuijper et Hoekstra, 2017(25), dans leur étude qui comprenait 3299 patients avec un trouble du développement intellectuel vivant dans un logement adapté « lieu d'accueil médicalisé », relevaient une prévalence de l'usage d'antipsychotique chez 30% des patients. Cette revue, soulignait aussi le manque de preuve concernant l'utilisation des antipsychotiques dans cette population. Bien que certaines recommandations existent (comme les NICE guidelines, Royal College of Psychiatrists)(26) qui recommandent des interventions psychologiques en première intention, des incertitudes sont apparues concernant l'utilisation des antipsychotiques parmi les personnes avec un TDI et un SCZ associés, principalement car les preuves d'efficacité dans cette indication sont limitées (26,27).

En accord avec ce constat, en 1999 de Duggan et Brylewski (28) se sont intéressés à cette question et ont réalisé une revue de la littérature à la recherche d'essai clinique contrôlé randomisé traitant de l'efficacité des antipsychotiques dans le cas de la comorbidité associant une schizophrénie et un trouble du développement intellectuel. Ils avaient inclus un seul essai publié en 1958, avec des données valables pour seulement deux patients. Duggan et Brylewski concluaient alors qu'il n'y avait aucune preuve basée sur des essais, concernant l'efficacité des antipsychotiques chez les personnes avec schizophrénie et trouble du développement intellectuel associés. Ils recommandaient alors de baser la pratique clinique sur l'extrapolation des données issues des essais chez des patients sans TDI, sur l'expérience clinique et le jugement du praticien, en soulignant l'importance d'informer les bénéficiaires de soins de ce manque de données et ils alertaient sur le besoin urgent d'essai contrôlé randomisé sur l'efficacité des antipsychotiques chez les patients avec schizophrénie associée à un TDI.

A ce jour, bien que cette revue systématique date d'il y a 25 ans, aucune mise à jour n'a été faite de l'état de la littérature. Ceci est problématique compte-tenu de la volonté de pratiquer une médecine basée sur les preuves (evidence based medicine). Ces dernières années de nouveaux antipsychotiques sont devenus disponibles et de nombreuses études ont été publiées.

De nombreux rapports ont exprimé des inquiétudes concernant les effets indésirables des antipsychotiques chez les personnes avec un TDI, incluant des plus hauts taux de diabète de type 2 en comparaison avec des personnes naïves d'antipsychotiques, de même que des effets secondaires moteurs et de l'hyperprolactinémie, qui requièrent une surveillance active (29,30). De plus, les personnes avec un TDI sont moins susceptibles de bénéficier d'examen de routine et il peut être difficile d'identifier les symptômes médicaux pertinents. Ceci est confirmé par

des audits cliniques qui montrent que moins de la moitié des personnes avec un TDI qui ont un antipsychotique qui a été initié, a reçu une surveillance biologique de la glycémie, des lipides, et du poids (31,32). Pour ces raisons et car ces individus ont un taux élevé de comorbidités, les effets secondaires des antipsychotiques représentent une menace particulière et majorée pour leur santé.

Bien que des complications des antipsychotiques aient été rapportées dans des cohortes avec TDI (29,30), des données objectives concernant les individus avec TDI et SCZ comorbides sont toujours manquantes.

Dans cette étude, nous décrivons une mise à jour d'une revue systématique pour déterminer les bénéfices et les risques des traitements antipsychotiques pour le traitement des individus avec le diagnostic de la comorbidité TDI et SCZ, et une étude transversale rétrospective sur le profil de tolérance d'une cohorte représentative d'individus avec le diagnostic de la comorbidité TDI et SCZ, incluant une comparaison entre des participants traités par antipsychotiques, et les participants naïfs d'antipsychotiques. Ceci pourrait informer sur la manière de prendre en soin efficacement les patients avec une schizophrénie dans le contexte d'un TDI, ce qui a été décrit comme une comorbidité à la prévalence non négligeable.

# MÉTHODES

## 1. La revue systématique

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature à la recherche d'études portant sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans la population de patients ayant un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif associé à un trouble du développement intellectuel. Pour cela, les recommandations pour les revues systématiques PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)(33) ont été suivies. Le protocole a été auparavant enregistré dans le registre PROSPERO(34).

### Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour les articles étaient :

-études publiées dans un journal avec une revue par les pairs avec des articles adaptés pour une inclusion dans une revue systématique (tous sauf les posters de conférence, revues, méta-analyses, études non publiées, opinions et commentaires).

-études rédigées en langue française ou anglaise, mais des exceptions ont été faites pour l'article de Roka Ezster Sarolta et al.,2023(35), avec traduction à l'aide de DeepL et Google traduction.

-participants ayant un diagnostic établi de trouble du développement intellectuel c'est-à-dire un quotient intellectuel  $QI < 70$  associé à un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif (indépendamment de si l'étude comportait des participants avec un TDI avec schizophrénie ou trouble schizo affectif et des patients avec d'autres troubles ou si l'étude se concentrait uniquement sur des participants avec un TDI et une schizophrénie ou un trouble schizo affectif ), traités par antipsychotiques.

- évaluation clinique de l'efficacité ou de la tolérance avant et après une initiation ou une modification de traitement antipsychotique.

### Critères d'exclusion

Comme l'avaient fait Duggan et Brylewski 1999(28), nous avons décidé d'exclure les patients avec un diagnostic de « psychose » et de « trouble psychotique », car ce terme peut faire référence à de nombreuses pathologies dont certaines non psychiatriques, notamment dans le cas de patients avec un trouble du développement intellectuel.

Des références ont été exclues si elles ne portaient pas sur l'objectif principal d'intérêt, si elles ne portaient pas sur la population d'intérêt, si les données étaient insuffisantes, s'il s'agissait d'un chapitre d'un livre ou bien si l'article était indisponible.

### **Collecte des données**

Nous avons effectué une recherche sur PubMed et sur des bases de données additionnelles de Janvier 1999 à Avril 2024 (Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library, and ClinicalTrial.gov), en utilisant les termes Medical Subject Heading (MeSH) de 1998 à Mars 2024 suivant : (schizophr\*[Title/Abstract]) AND ("intellectual disability"[Title/Abstract] OR "intellectual deficiency"[Title/Abstract] OR "mental retardation"[Title/Abstract] OR "mental disability"[Title/Abstract] OR "mental deficiency"[Title/Abstract] OR « mental deficiency »[Title/Abstract] OR "intellectual developmental disorder"[Title/Abstract] OR "developmental disability"[Title/Abstract]) AND (antipsychotic\*[Title/Abstract]).

Après l'exclusion des références dupliquées, deux reviewers (E.C, C.D) indépendamment ont évalués les titres, résumés, et mots clefs de chaque étude identifiée par la recherche et ont appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion. La même procédure a été appliquée aux textes entiers des études éligibles. La liste des références des études identifiées a aussi été revue pour des études additionnelles. La pertinence potentielle de ces sources a été déduite des informations présentes dans les articles sources, puis par la lecture du titre ou du résumé, et si besoin de l'article entier. Par ce moyen, nous avons évalué 220 études supplémentaires qui sont identifiées dans le diagramme de flux.

La recherche de la littérature est résumée dans un diagramme de flux.

En cas d'étude non disponible via nos accès universitaires aux banques de données, nous avons contacté l'auteure principale, pour avoir le texte entier de l'article, comme ceci a été le cas pour l'étude de J.Shedlak et al., 2005(36). Nous n'avons malheureusement pas pu avoir l'article cité avant la publication de cet article.

### **Données**

Les données suivantes ont été extraites lorsqu'elles étaient disponibles :

- 1 : Données socio-démographiques et données cliniques : taille d'échantillon, âge moyen, genre, diagnostic.

- 2 : Données sur les antipsychotiques : nom du médicament antipsychotique, posologie, voie d'administration, durée de traitement, traitements concomitants

- 3 : Données d'efficacité et de tolérance après initiation ou modification du traitement antipsychotique.

Toutes les données étaient collectées dans un document Excel.

Afin de faciliter la lecture, ces données ont été organisées dans le Tableau 1 avec les données pertinentes.

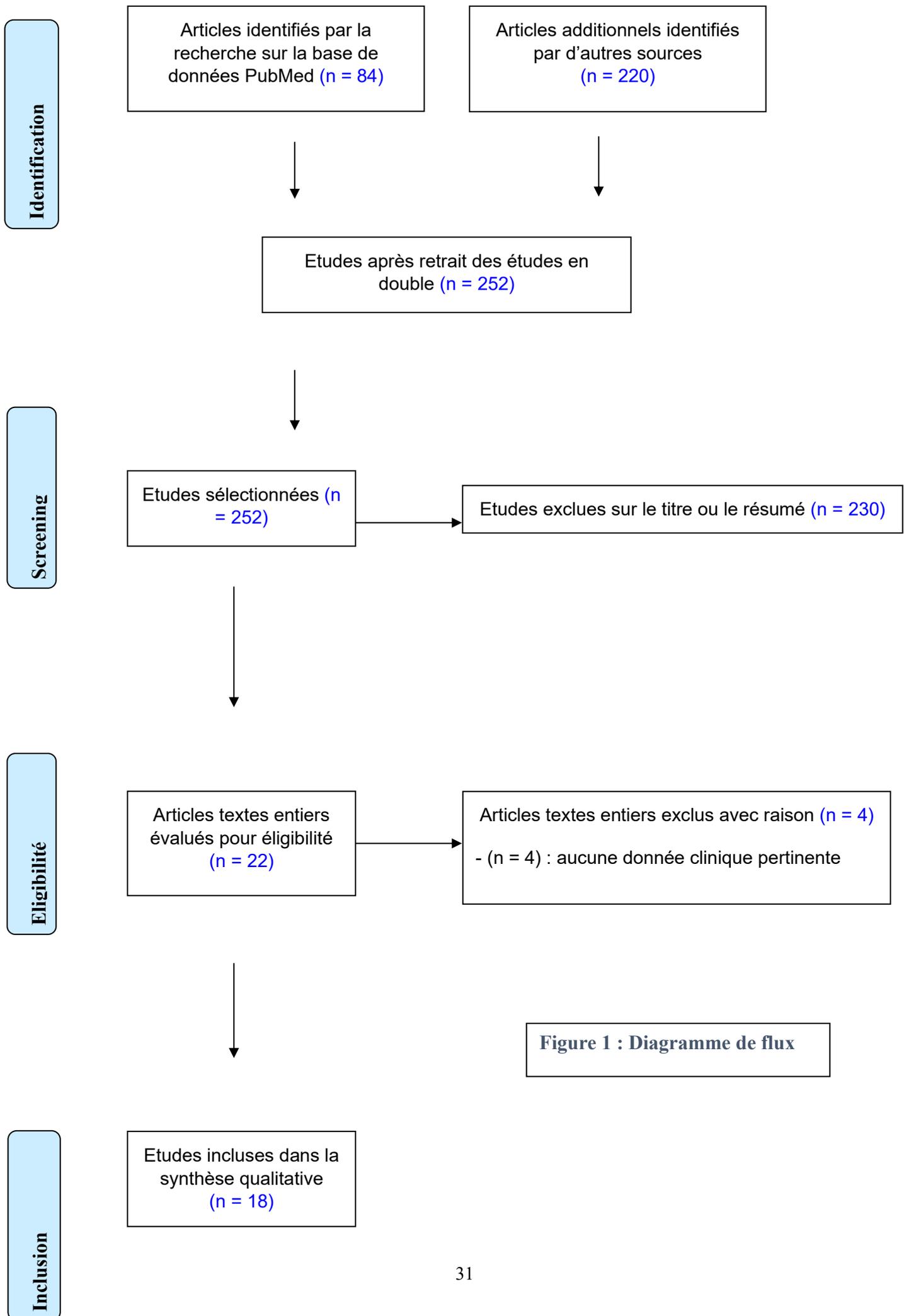


Figure 1 : Diagramme de flux

## 2. L'étude transversale

L'étude observationnelle, rétrospective, transversale a été approuvée par le Délégué à la protection des données et par le comité local d'éthique du centre de l'étude (Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint- Egrève, France ; numéro d'agrément -2023-01-01). Les données ont été collectées rétrospectivement en utilisant les dossiers médicaux électroniques dans le logiciel disponible au niveau du centre de l'étude, permettant une collecte, un stockage et un accès à des données cliniques quotidiennes et des informations biologiques, de manière protégée, avec la protection d'un mot de passe.

Tous les participants âgés de plus de 18 ans, avec un diagnostic de TDI et de SCZ ou de SCZ-A ; traités par un antipsychotique régulier ou naïfs de traitement antipsychotique, pris en soins par le Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint-Egrève-France ont été inclus.

Les diagnostics étaient faits via le codage de la CIM-10(37). Le code CIM-10 et le statut médicamenteux sont systématiquement rapportés dans le centre de l'étude. Des données socio-démographiques et cliniques descriptives qui incluent le diagnostic, le traitement médicamenteux et les données de tolérance sous traitement antipsychotique actuel, suivantes ont été collectées : indice de masse corporelle IMC, profil lipidique, glycémie, agranulocytose. Les dosages d'antipsychotiques ont été convertis en équivalent chlorpromazine (CPZ100eq calculé en utilisant la méthode de la dose minimum efficace)(38).

Les analyses ont été réalisées en utilisant R (v4.1.2). La distribution normale a été investiguée par le Test Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre le groupe traité par antipsychotiques et le groupe naïf d'antipsychotique ont été réalisées en utilisant le t-test de Student et le Wilcoxon signed-rank z-test pour les paramètres continus de distribution normale et de distribution non normale, respectivement. Les données catégorielles ont été comparées avec le test du chi-2. Le seuil de significativité a été admis à 0.05.

# RÉSULTATS

## 1. La revue systématique

Parmi les 22 articles qui ont été évalués en détail, 18 articles remplissaient les critères d'inclusion, permettant d'obtenir des informations détaillées sur 24 cas (31,35–51).

Aucun essai contrôlé randomisé n'a été identifié. Nous n'avons donc pas réalisé de méta analyse au vu de la qualité des articles inclus. Nous n'avons que des données issues d'études de cas qui sont présentées dans le Tableau 1.

Parmi les données des patients décrits (n=24), les âges sont compris entre 11 et 68 ans, la majorité sont des femmes 14/24 (58%). Dans 6/24 (25%) il y a un diagnostic de schizophrénie à début précoce. Le TDI est léger dans la majorité des cas. Chez 11 (46%) des participants le TDI est associé à un trouble connu tel que le syndrome de Turner et d'autres anomalies chromosomiques. Plusieurs essais d'antipsychotiques étaient requis chez 12/24 (50%) des cas avant un traitement efficace. Le dernier traitement décrit incluait un AP2G chez 22 des 24 patients (92%) (35,39–54), surtout avec de l'aripiprazole ou de la clozapine, tandis que des associations médicamenteuses de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération d'antipsychotiques ont été décrites dans deux cas. (44,55)

Dans presque tous les cas, les antipsychotiques ont amélioré les symptômes positifs (hallucinations, délire) et de désorganisation (35,39,41–55). Les symptômes négatifs tels que l'émoussement des affects, le déficit de motivation et les difficultés relationnelles ont aussi été améliorés dans 4 (17%) cas (35,41,45,54), ainsi que les comportements défis dans 6 cas (25%) (40,41,44,45,55). Les effets secondaires les plus communément rapportés étaient les signes extra pyramidaux et les troubles du mouvement (39–41,50), les convulsions (42,49), et le syndrome métabolique (47,48,51). La clozapine était spécifiquement associée avec l'émergence d'un syndrome malin des neuroleptiques et à des situations d'agranulocytose dans 2 cas (52,55).

Les données du niveau socio-économiques sont disponibles pour une seule des études de cas (45), avec notion d'un faible niveau éducatif et d'une histoire d'immigration dans la famille de la patiente. Cette catégorie de données est donc volontairement non retranscrite dans le Tableau 1.

Concernant les données de settings, celle-ci ne semblaient pas pertinente à retranscrire au vu du faible niveau de détail dans les différents articles.

Étude	Échantillon			Antipsychotique		Efficacité (paramètre amélioré)	Effets secondaires
	Diagnostic	âge	Sexe	médicament	Dosage		
Choe 2020	Schizophrénie TDI (modéré)	19	F	olanzapine	20 mg/j	Hallucinations auditives, idées délirantes	dystonie, à 1 an dyskinésie tardive
				clozapine clonazépam	300 mg/j 1 mg/j	ND	Pas d'effet indésirable
Gladston 2005	Trouble schizo affectif TDI (léger) délétion 22q11.2	32	M	chlorpromazine	300 mg/j	Pas d'efficacité sur les idées de grandeur et d'influence	ND
				trifluopérazine flupentixol	60 mg/j 100 mg/14j		
				flupentixol sertraline chlorpromazine	200 mg/j 50 mg/j 300 mg/j	Pas d'efficacité sur les idées délirantes (mystiques, de référence), hallucinations (acoustico verbales), syndrome d'influence	ND
				chlorpromazine halopéridol decanoate	800 mg/j 100 mg/14j	Pas d'efficacité sur l'agressivité	ND
				olanzapine	20 mg/j	Pas d'efficacité	ND
Harner 2020	Schizophrénie (à début précoce et résistante au traitement) TDI (léger à modéré délétion 3q29)	57	F	fluphénazine decanoate	ND	Pensée et comportement désorganisés	ND
				perphénazine rispéridone	ND ND	Pas d'efficacité	ND
				halopéridol halopéridol decanoas	25 mg/j 200 mg/ semaine	A 6 semaines : Pas d'efficacité	ND
				olanzapine	ND	Pas d'efficacité	ND
				aripiprazole	ND	Pas d'efficacité	ND
				clozapine	450 mg/j	Hallucinations auditives, idées délirantes	ND

Jagadhee san 2002	Schizophrénie TDI (léger)	24	F	rispéridone	2 mg/j	A 2 semaines : agressivité, idée délirantes (persécution, référence), hallucinations (auditives), affects irritables, comportement étrange (rires inappropriés), méfiance	inclinaison latérale gauche et arrière, tremblements et rigidité en roue dentée des extrémités (traité par trihexyphénidyle 6 mg/j)
				olanzapine	5 mg/j	Efficacité durable	Pas d'effet indésirable
Jan 2023	Schizophrénie (résistante au traitement) TDI	36	M	rispéridone	ND	ND	Cytolyse, rhabdomyolyse (traité par bromocriptine)
				halopéridol decanoas, halopéridol, olanzapine, clozapine	200 mg/28j 15 mg/j 5 mg/j 12.5 mg/j 275 mg/j	agressivité, hallucinations (auditives)	A 7 j de l'initiation de clozapine: syndrome malin des neuroleptiques
Lally 2017	Trouble schizophréniforme, TDI (modéré) micro délétion 2q37	21	F	rispéridone	2 mg/j	A 2 semaines : anorexie, idées délirantes (persécution nihilisme), fuite des idées, hallucinations (visuelles), labilité émotionnelle, comportement étrange, logorrhée, lésions auto infligées, troubles du sommeil, soliloquie	prise de poids traitée avec 2.5 mg/j d'aripiprazole
Malik 2017	Schizophrénie TDI (léger) ichtyose liée à l'X TDAH, TSA	11	M	olanzapine carbamazépine	15 mg/j 100 mg/j	A deux semaines et à 1 an : agitation, agressivité, idées délirantes (persécution), hallucinations (visuelles), insomnie, comportement étrange), lésions auto infligées, retrait social, soliloquie, méfiance	ND
Nardello 2021	Schizophrénie (à début précoce) TDI	11	M	rispéridone oxcarbazépine	1.5 mg/j 750 mg/j	ND	énurésie, tremblements
				aripiprazole oxcarbazépine	15 mg/j 750 mg/j	Agressivité, lésions auto infligées	Pas d'effet indésirable

Nawa 2022	Schizophrénie (résistante au traitement) TDI (léger) délétion 3q29	46 30 55	M F F	aripiprazole, halopéridol, levomépromazine, valproate, zotépine,	ND	Pas d'efficacité	ND
				clozapine	450 mg/j	agressivité, idées délirantes (persécution), hallucinations (auditives)	ND
				chlorpromazine, quétiapine, palipéridone, valproate	ND	Pas d'efficacité	ND
Phelps 2017	Schizophrénie TDI (léger) Délétion 14q13	11	F	rispéridone	ND	agitation, agressivité, anorexie, émoussement des affects, soin de soi, hallucinations (auditives, visuelles), instabilité motrice, communication, troubles du sommeil	
Rajagopa l 2007	Schizophrénie TDI (léger)	22	M	amisulpride	600 mg/j	Pas d'efficacité sur hallucinations (auditives)	ND
				clozapine	ND	hallucinations (auditives), fonctionnement quotidien	agranulocytose (traitée avec lithium 200 mg/j et deux injections de G-CSF)
Róka 2023	Schizophrénie TDI (léger) syndrome de Turner	31	F	rispéridone	2 mg/j	ND	sédation, diminution de l'attention et de la motivation
				aripiprazole	ND	A 10 mois : alogie, explosion de colère, anxiété, émoussement des affects, fonctionnement quotidien, hallucinations (acoustico verbales), idées délirantes de persécution, faible communication, discours pauvre	Pas d'effet indésirable

Roser 2010	Schizophrénie TDI (léger) syndrome de Turner	41	F	quétiapine	600 mg/j	hallucinations (auditives, visuelles), idées délirantes de persécution	ND
Sagar 2013	Schizophrénie (à début très précoce) TDI (léger) délétion 3q29	16	F	loxapine	16% de la dose maximum recommandée	hallucinations (auditives, visuelles)	ND
Shastri 2006	Schizophrénie TDI	18	F	amisulpride	200 mg/j	ND	Dystonie (traitée avec procyclidine 5 mg)
				rispéridone	1 mg/j	Pas d'efficacité	dystonie, galactorrhée
				aripiprazole	15 mg/j	A 6 mois : émoussement des affects, fonctionnement quotidien, communication altérée, refus scolaire, soliloque	A 4 mois : tremblements
		68	M	rispéridone fluoxétine	8 mg/j 20 mg/j	ND	Tremblements, akathisie, dyskinésie, hyperprolactinémie
				aripiprazole fluoxétine	15 mg/j 20 mg/j	hallucinations (acousticoverbales communication altérée)	Pas d'effet indésirable
		49	M	trifluopérazine	10 mg/j	ND	syndrome extra-pyramidal
				chlorpromazine	200 mg/j	ND	prise de poids
				aripiprazole	20 mg/j	Agressivité, amotivation, anergie, anhédonie, anxiété, hallucinations acoustico verbales, idées délirantes de persécution, retrait social, pauvreté du discours, communication altérée	ND
		49	M	olanzapine	20 mg/j	ND	hyperglycémie
				rispéridone	6 mg/j	ND	dysfonction érectile
				zuclopenthixol decanoate	400 mg/14j	Hallucinations acoustico verbales et visuelles, idées délirantes de persécution	syndrome extra-pyramidal, dysfonction sexuelle
				aripiprazole	30 mg/j	Hallucinations acoustico verbales et visuelles, idées délirantes de persécution	Pas d'effet indésirable

Uvais 2018	Schizophrénie TDI (léger)	23	F	olanzapine fluoxétine	20 mg/j 20 mg/j	Symptômes positifs	épilepsie
Verhoeve n 2013	Schizophrénie TDI syndrome de Kallman TDAH	27	M	rispéridone	3 mg/j	Pas d'efficacité	syndrome métabolique
				aripiprazole	15 mg/j	Hallucinations auditives, idées délirantes (persécution)	ND
Wehmeier 2004	Schizophrénie TDI	20	F	clozapine	300 mg/j	ND	prise de poids
		20	F	clozapine	300 mg/j	A 16 semaines : idées délirantes (persécution)	prise de poids

**Tableau 1 :** Études de cas incluses dans la revue systématique TDI = trouble du développement intellectuel, G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor, ND= non disponible

Concernant les données sur les antipsychotiques, nous avons décidé de regrouper les données cliniques par classe d'antipsychotiques (première et deuxième génération, puis par spécialité) en associant dans le même paragraphe les informations sur l'efficacité et la tolérance au vu de la pauvreté des données obtenues. Cette présentation a l'inconvénient et la lourdeur de faire catalogue, mais elle permet au lecteur de retrouver plus aisément les données en lien avec une molécule précise.

## **A) Les antipsychotiques de première génération AP1G**

Pour les antipsychotiques de première génération, ce sont des données généralement rétrospectives issues de l'historique médicamenteux des patients, qui sont compilées dans des études de cas.

M.Shastri et al., 2006(41) décrivent le cas d'un homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI, aux antécédents de traitement par AP1G sans précision avec effets secondaires sexuels.

### **Groupe des phénothiazines**

#### **CHLORPROMAZINE**

M.Shastri et al., 2006(41) rapportent le cas d'un homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI traité par le passé par chlorpromazine 200 mg/j avec effet indésirable à type de prise de poids.

M.Z.H. Jan et al, 2023(55) décrivent un homme de 36 ans souffrant de TDI, d'une schizophrénie résistante et d'un trouble de l'usage de phencyclidine, aux antécédents de traitement par chlorpromazine 300 mg/j pendant 3 mois, évalué insuffisant en monothérapie.

**La chlorpromazine n'a pas eu de bénéfice clinique significatif chez deux patients avec TDI et SCZ, et a induit une prise de poids chez un autre patient avec TDI et SCZ.**

#### **TRIFLUOPÉRAZINE**

M.Shastri et al., 2006 (41) rapportent le cas d'un homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI traité à 40 ans par trifluopérazine à 10 mg/j avec une réaction extra pyramidale sévère.

G.Rajagopal et al., 2007(52) décrivent un patient avec TDI et SCZ paranoïde chez qui trifluopérazine 60mg/j pendant 18 mois entre l'âge de 17 et 19 ans, a induit une réponse partielle sans précision.

**La trifluopérazine semble avoir permis une réponse thérapeutique partielle chez un patient avec TDI et SCZ, mais a induit un effet secondaire extra pyramidal sévère chez un autre patient avec TDI et SCZ.**

### **PERPHÉNAZINE**

MK.Harner et al., 2020 (43) rapportent le cas d'une patiente de 57 ans avec un diagnostic de syndrome de délétion 3q29, d'une SCZ paranoïde résistante et d'un TDI léger à modéré, aux antécédents de traitement par perphénazine associé à de la rispéridone, sans notion de posologie, jugé inefficace.

**La perphénazine n'a pas été efficace chez un patient avec TDI et SCZ.**

### **FLUPHÉNAZINE**

MK.Harner et al., 2020 (43) rapportent le cas d'une patiente de 57 ans avec un diagnostic de syndrome de délétion 3q29, d'une SCZ paranoïde résistante et d'un TDI léger à modéré, aux antécédents de traitement par fluphénazine décanoate, sans notion de posologie, avec amélioration modérée mais avec persistance de la désorganisation de la pensée et du comportement, de la « paranoïa » et des idées délirantes de type délire de Capgras.

**La fluphénazine décanoate intramusculaire a permis une amélioration symptomatique modérée chez une patiente.**

### **THIORIDAZINE**

G.Rajagopal et al., 2007 (52) décrivent un patient avec un TDI et une SCZ paranoïde chez qui la thioridazine 75 mg/j pendant 4 mois entre l'âge de 17 et 19 ans, a induit une réponse clinique faible sans précision.

**La thioridazine chez un patient avec TDI et SCZ semble avoir induit une réponse thérapeutique faible.**

### **Groupe des butyrophénones**

#### **HALOPÉRIDOL**

P.M.Wehmeier et al. 2004(48), ont décrit deux jumelles de 20 ans diagnostiquées avec un TDI léger et une schizophrénie paranoïde, aux antécédents de traitement par halopéridol 15 mg/j pendant 9 semaines, et halopéridol à la posologie maximale de 30 mg/j pendant 7 semaines, respectivement avec une réponse clinique insuffisante chez les deux patientes.

MK.Harner et al., 2020(43) rapportent le cas d'une patiente de 57 ans avec un diagnostic de syndrome de délétion 3q29, d'une SCZ paranoïde résistante et d'un TDI léger à modéré, aux antécédents de traitement à l'âge de 32 ans par halopéridol 35mg/j et halopéridol décanoate 100 mg/3 à 4 j pendant 6 semaines, à haute dose, jugé inefficace.

Y.Nawa et al., 2022(44) rapportent la situation d'un homme de 46 ans avec le diagnostic de syndrome de délétion 3q29 associé à une schizophrénie résistante, un trouble du spectre de l'autisme et un TDI léger, qui n'a connu qu'une réponse faible à l'association médicamenteuse suivante : halopéridol 12 mg/j, lévomépromazine 180 mg/j, zotépine 150 mg/j, aripiprazole 6 mg/j, valproate de sodium 800 mg/j sans information sur la tolérance.

**L'halopéridol pourrait ne pas induire de réponse thérapeutique chez les patients avec TDI et SCZ.**

### **Groupe des thioxanthènes**

#### **ZUCLOPENTHIXOL**

M.Shastrri et al., 2006 (41) décrivent un homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI à l'antécédent de traitement par zuclopendithiol décanoate intra musculaire 400mg/14 jours avec efficacité sur les symptômes positifs (hallucinations acousticoverbales et visuelles, délire de persécution systématisé), mais avec apparition d'effets indésirables extrapyramidaux et sexuels avec refus par le patient de poursuivre le traitement.

**Le zuclopendithiol décanoate pourrait avoir un effet thérapeutique chez les patients avec TDI et SCZ, mais la tolérance pourrait être médiocre sur le plan neurologique et sexuel.**

### **Groupe des dibenzoxazépines tricycliques**

#### **LOXAPINE**

A.Sagar et al., 2013(46), décrivent une patiente de 16 ans avec des diagnostics de SCZ à début très précoce, de TSA, de TDI léger, et de syndrome de délétion 3q29, qui après échecs d'AP1G et AP2G répond à 16 % de la dose maximale recommandée de loxapine. Concernant l'intérêt de ce cas, celui-ci rapporte une dyskinésie de retrait à l'arrêt de la loxapine avec mouvements involontaires type grimaces, regard latéral, mouvements de langue latéraux, rigidité des membres supérieurs en roue dentée, flexion du cou antérieure, repli des orteils, écartements des doigts lorsqu'elle parle.

**La loxapine a été bénéfique sur les symptômes psychiatriques chez cette patiente avec comorbidités TDI, SCZ et TSA, mais un effet secondaire neurologique notable à l'arrêt du médicament est à souligner.**

#### **Groupe des benzamides substitués**

##### **SULPIRIDE**

G.Rajagopal et al., 2007 (52) décrivent un patient avec TDI léger et SCZ paranoïde chez qui sulpiride 1g/j pendant 6 semaines entre l'âge de 17 et 19 ans, a induit une réponse faible sans précision.

**Le sulpiride a induit une réponse très faible chez un patient avec TDI et SCZ.**

## **B) Les antipsychotiques de seconde génération AP2G**

#### **Groupe des benzisoxazoles**

##### **RISPÉRIDONE**

G.Rajagopal et al., 2007 (52) décrivent un patient avec TDI et SCZ paranoïde chez qui la rispéridone à 6 mg/j pendant 2 mois entre l'âge de 17 et 19 ans, a induit une réponse faible sans précision.

Uvais et al.,2018 (42) décrivent chez une patiente de 23 ans diagnostiquée avec une SCZ, un TDI léger et un trouble obsessionnel compulsif TOC, qui a présenté deux crises d'épilepsie sous olanzapine associée à un antidépresseur (fluoxétine puis escitalopram), une absence de récurrence de crise convulsive sous rispéridone associée à de la carbamazépine, du lorazépam et de l'escitalopram, sans détailler sur la posologie, l'efficacité ou la tolérance du traitement.

Roka Ezster Sarolta et al.,2023(35) rapportent le cas d'une patiente de 31 ans ayant une SCZ, un TDI léger et un syndrome de Turner en mosaïque, qui a présenté une sédation diurne avec un retentissement sur la concentration et la motivation sous rispéridone 2mg/j pendant 6 semaines, nécessitant un changement de traitement.

M.Shastri et al., 2006(41), rapportent le cas d'une jeune femme de 18 ans avec SCZ et TDI, aux antécédents de traitement par rispéridone 0.5 mg 2x/j (1 mg/j) sans efficacité clinique, et avec effets indésirables à type de dystonie aiguë et galactorrhée à l'augmentation.

Dans leur série de cas, M.Shastri et al., 2006 (41), rapportent aussi le cas d'un homme de 68 ans qui a connu une réponse clinique partielle sous rispéridone 8 mg/j puis 6 mg/j associé à fluoxétine 20 mg/j, cependant ils notent l'apparition de tremblements, d'une akathisie (qui fut améliorée par propanolol 40 mg 2x/j), de dyskinésies tardives, d'un déclin de santé globale avec aggravation de ces dernières, et d'augmentation de la prolactine à 994 mUI/L, qui ont conduit à un changement de traitement.

Dans leur série, M.Shastri et al., 2006(41) décrivent le cas d'un autre homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI, aux antécédents de traitement par rispéridone à la posologie de 6 mg/j qui lui aurait induit des troubles de l'érection et une non compliance au traitement de ce fait.

Nardello et al., 2021(40), rapportent le cas d'un jeune enfant de 11 ans qui a été traité à l'âge de 7 ans par rispéridone 1.5mg/j associé à oxcarbamazépine 750 mg/j, et bipéridène hydrochloride 100 mg/j dans un contexte de schizophrénie à début précoce, de TDI, et d'épilepsie généralisée sur hypoxie-ischémie périnatale, qui a présenté après deux ans de traitement une énurésie, des tremblements du membre supérieur majorés par les émotions et ne répondant pas aux correcteurs anticholinergiques.

La situation clinique décrite par M.Z.H. Jan et al.,2023(55), rapporte le traitement d'un homme de 36 ans souffrant de TDI, d'une schizophrénie résistante et d'un trouble de l'usage de phencyclidine, avec antécédent de traitement par rispéridone par le passé associé à de l'acide valproïque sans précision sur la posologie, décrit comme insuffisant en monothérapie, et avec apparition à l'âge de 14 ans d'une augmentation des transaminases et d'une rhabdomyolyse traitée par bromocriptine à l'époque.

K. Lally et al., 2017(51) rapportent le cas d'une patiente de 21 ans, porteuse d'une microdélétion du chromosome 2q37, d'un trouble schizophréniforme (au vu des données d'évolution de l'article) et d'un TDI modéré, traitée par rispéridone 1 mg 2x/j (2mg/j) qui a présenté une amélioration significative dès le 6<sup>ème</sup> jour de traitement et un retour à l'état basal au 16<sup>ème</sup> jour de traitement (résolution des symptômes positifs et des symptômes thymiques), avec une prolactine dans les normes mais avec effets secondaires de prise de poids (IMC=33 kg/m<sup>2</sup>) ce qui a conduit à l'ajout après un an de traitement d'aripiprazole 2.5mg/j pour le contrôle métabolique.

R. Phelps et al., 2017 (45) font part d'une jeune fille de 11 ans diagnostiquée avec une SCZ, un TDI léger et une délétion du 14q13.1 incluant le gène NPAS3, qui sous rispéridone pendant

plusieurs mois, sans notion de posologie, connu un retour à l'état antérieur avec disparition du syndrome positif, de désorganisation et négatif, avec amélioration du sommeil et de l'appétit.

W.M.A. Verhoeven et al., 2013(47), rapportent le cas d'un homme de 27 ans avec le diagnostic de SCZ et TDI, porteur d'un syndrome de Kallman (hypogonadisme d'origine hypothalamique avec anosmie), d'un TDAH de type inattentif, à l'antécédent de traitement par rispéridone 3 mg/j associé à de la testostérone 20mg/g en gel, avec un manque d'efficacité sur les symptômes négatifs et arrêté car mauvaise tolérance métabolique.

K. Jagadheesan et S. Haque Nizamie, 2002 (50) décrivent la situation d'une patiente de 24 ans, porteuse d'un TDI léger et d'une schizophrénie, avec un traitement par rispéridone 2 mg/j associé à trihexyphénidyle 2 mg/j qui après deux semaines de traitement a présenté une bonne réponse sur les symptômes positifs et de désorganisation, mais avec apparition dans le même délai d'un syndrome de Pise, avec inclinaison latérale gauche en arrière du tronc, associé à un tremblement et une rigidité en roue dentée des extrémités. En réponse à cet effet indésirable, la trihexyphénidyle a été majorée à 4-6mg/j mais la dystonie a persisté donc la rispéridone a été arrêtée à la faveur d'un autre traitement par olanzapine.

**La rispéridone semble donner chez les patients avec une SCZ et un TDI, principalement des réponses thérapeutiques absentes, faibles ou partielles, avec quelques améliorations significatives voire des retours à l'état antérieur, mais avec de nombreux effets secondaires rapportés à type de sédation, prise de poids, mauvaise tolérance métabolique, dystonie aiguë et tardive, syndrome extra pyramidal, syndrome hyperkinétique, hyperprolactinémie, galactorrhée, trouble de l'érection, déclin de santé globale, énurésie secondaire, augmentation des transaminases et rhabdomyolyse.**

### **PALIPÉRIDONE**

Choe et al. 2020 (39) décrivent le cas d'une femme de 19 ans avec SCZ et TDI modéré avec dyskinésies tardives induites par olanzapine au long cours, pour qui un traitement par palipéridone 3 mg/j, associé à trihexyphénidyle 12 mg/j, benztropine 2 mg/j, lorazépam 3mg/j, clonazépam 3mg/j, vitamine E 800UI/j a eu un effet faible, sans précision.

**La palipéridone a eu peu d'effet chez un sujet avec SCZ et TDI.**

## **ARIPIPAZOLE**

MK.Harner et al., 2022 (43) rapportent le cas d'une patiente de 57 ans avec un diagnostic de syndrome de délétion 3q29, d'une SCZ paranoïde résistante et d'un TDI léger à modéré, aux antécédents de traitement par aripiprazole avec essai adéquat, jugé inefficace.

Roka Ezster Sarolta et al.,2023(35) rapportent le cas d'une patiente de 31 ans ayant une SCZ, un TDI léger et un syndrome de Turner en mosaïque, qui suite à une mauvaise tolérance du fait d'une sédation diurne de la rispéridone, a connu une résolution de la sédation diurne après 4 semaines d'aripiprazole, à posologie non connue, et une bonne réponse clinique après 10 mois de traitement avec résolution partielle des symptômes positifs et du syndrome négatif comme en témoigne le passage du score BPRS de 47 à 4 semaines d'aripiprazole, à 33 à 10 mois de traitement par aripiprazole.

La série de cas de M.Shastri et al. 2006 (41), rapporte l'utilisation de l'aripiprazole chez 4 patients avec un diagnostic de TDI et de SCZ : une femme de 18 ans sous aripiprazole 15 mg/j pendant 6 mois avec efficacité sur symptômes positifs, négatifs et cognitifs, avec apparition de tremblements à 4 mois de traitement mais résolutifs avec la baisse d'aripiprazole à 10 mg/j. Le deuxième cas, est un homme de 68 ans dont les symptômes positifs répondent totalement à 15 mg/j d'aripiprazole et dont le syndrome extra pyramidal et l'hyperprolactinémie induits par la rispéridone s'améliorent sous ce traitement. Le troisième cas est un homme de 49 ans, qui répond à 20 mg/j d'aripiprazole avec disparition des symptômes positifs, du syndrome négatif et de l'anxiété. Le quatrième cas, correspond à un homme de 49 ans qui connaît une amélioration de ses symptômes positifs sous 30 mg/j d'aripiprazole, sans effet secondaire extrapyramidal ni sexuel et avec une bonne tolérance glycémique.

Nardello et al., 2021 (40), rapportent le cas d'un jeune enfant de 11 ans diagnostiqué avec une schizophrénie à début précoce, un TDI, et une épilepsie généralisée qui a présenté une énurésie après deux ans de traitement associant rispéridone 1.5mg/j, oxcarbamazépine 750 mg/j, et bipéridène hydrochloride 100 mg/j, avec bonne évolution avec le changement d'antipsychotique pour aripiprazole 15 mg/j avec disparition de l'énurésie et diminution des comportements auto agressifs.

Choe et al., 2020 (39), décrivent le cas d'une femme de 19 ans avec SCZ et TDI modéré avec dyskinésies tardives induites par olanzapine au long cours, pour qui un traitement par aripiprazole 10 mg/j associé à trihexyphénidyle 12 mg/j, benzotropine 2 mg/j, lorazépam 3mg/j, clonazépam 3mg/j, vitamine E 800UI/j a eu un effet clinique faible, sans précision.

W.M.A. Verhoeven et al., 2013(47), rapportent le cas d'un homme de 27 ans avec le diagnostic de SCZ et de TDI, porteur d'un syndrome de Kallman (hypogonadisme d'origine hypothalamique avec anosmie), d'un TDAH type inattentif, sous aripiprazole 15 mg/j associé à de la testostérone 20mg/g en gel, qui en quelques semaines de traitement, a connu une rémission des symptômes positifs et une diminution des symptômes négatifs (avec un score PANSS à l'admission : positif 12, négatif 33, total 92 ; et à la sortie PANSS positif 8, négatif 29, total 65), sans donnée sur la tolérance.

**L'aripiprazole semble globalement être efficace sur tous les symptômes psychotiques chez les patients avec une SCZ et un TDI, avec une bonne tolérance neurologique, métabolique et hormonale, semblant même améliorer les effets secondaires d'autres antipsychotiques.**

### **Groupe des dibenzodiazépines ou dibenzo oxazépines**

#### **QUÉTIAPINE**

Dans leur série, M.Shastri et al., 2006 (41) décrivent le cas d'un homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI, aux antécédents de traitement par quétiapine 300 mg 2x/j (soit 600mg/j) avec une réponse clinique partielle.

P.Roser et W.Kawoh, 2010 (53) décrivent la situation clinique d'une femme de 41 ans avec un syndrome de Turner, une SCZ, un TDI léger, avec plusieurs antécédents d'essais d'antipsychotiques sans information sur l'efficacité et la tolérance, qui a bénéficié d'un traitement par quétiapine 600 mg/j (associé à son traitement habituel par insuline, propranolol, indapamide, lévothyroxine, hormonothérapie par gestagens et oestradiol) avec une efficacité sur la symptomatologie positive, sans donnée sur la tolérance.

**La quétiapine semble induire des réponses cliniques partielles chez deux patients avec une SCZ et un TDI.**

#### **OLANZAPINE**

MK.Harner et al., 2020 (43), rapportent le cas d'une patiente de 57 ans avec un diagnostic de syndrome de délétion 3q29, d'une SCZ paranoïde résistante et d'un TDI léger à modéré, aux antécédents de traitement par olanzapine avec essai adéquat, jugé inefficace.

Uvais et al.,2018 (42) décrivent chez une patiente de 23 ans diagnostiquée avec une SCZ, un TDI léger et un trouble obsessionnel compulsif, sous olanzapine 20 mg/j associée initialement à 20 mg/j de fluoxétine puis à 20 mg/j d'escitalopram avec une bonne réponse clinique et avec

rechute à l'arrêt du traitement, l'apparition de crises d'épilepsie à 3 mois et 2 mois de l'introduction et de la réintroduction d'olanzapine respectivement.

M.Shastri et al., 2006(41), décrivent le cas d'un homme de 49 ans avec un diagnostic de SCZ et TDI, aux antécédents de traitement par olanzapine 20 mg/j qui a induit des hyperglycémies incontrôlées imposant l'arrêt du traitement.

Choe et al. 2020(39) décrivent le cas d'une femme de 19 ans avec SCZ et TDI modéré traitée par olanzapine 20 mg/j au long cours avec résolution complète des symptômes positifs, mais avec apparition après un an de traitement de dyskinésies tardives (dystonie cervicale, blépharospasme, mouvements anormaux de langue, mouvements choréiformes du cou, du tronc et des extrémités supérieures, avec un score AIMS de 24), imposant un changement de traitement.

La situation clinique décrite par M.Z.H. Jan et al, 2023(55), rapporte le traitement d'un homme de 36 ans souffrant de TDI, d'une schizophrénie résistante et d'un trouble de l'usage de phencyclidine, avec un antécédent de traitement par olanzapine 20 mg/j pendant 9 mois, décrit comme insuffisant en monothérapie sur la réponse clinique.

A.Malik et al., 2017 (54) décrivent le cas d'un enfant de 11 ans atteint d'ichtyose liée à l'X, de SCZ à début précoce, de TDI léger, de TDAH, de TSA et d'épilepsie partielle complexe, qui a été traité par olanzapine majorée jusqu'à 20 mg/j en deux semaines, puis diminuée à 15 mg/j pendant un an, (après avoir été associée à lorazépam 0.5 mg 2x/j (1mg/j) pendant trois semaines, carbamazépine 100 mg/j, méthylprednisolone à 50 mg/j et immunoglobulines intraveineuses pendant 5 jours devant la suspicion d'encéphalite), avec un bon contrôle des symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, avec rémission clinique persistante à un an. Aucune donnée sur la tolérance n'est disponible.

K. Jagadheesan et S. Haque Nizamie, 2002(50) décrivent la situation d'une patiente de 24 ans, porteuse d'un TDI léger et d'une schizophrénie, qui a développé un syndrome de Pise, c'est à dire une dystonie aiguë, après deux semaines de traitement par rispéridone 2 mg/j, avec échec de la majoration de trihexyphénidyle à 4-6mg/j, pour qui l'introduction d'olanzapine à 5 mg/j associée à trihexyphénidyle à 4-6mg/j a permis un état sans symptôme psychotique et l'amélioration des troubles moteurs. Ceci a permis un arrêt de trihexyphénidyle, mais avec réapparition de l'inclinaison du tronc donc ce qui a nécessité la reprise de trihexyphénidyle à 4-6mg/j, avec échec de ce traitement à 4 semaines, et la patiente a été ensuite perdue de vue.

**L'olanzapine semble avoir une efficacité clinique variable chez ces patients avec un TDI et une SCZ et des effets secondaires sévères potentiellement graves à type de dyskinésies tardives, crises convulsives induites et hyperglycémies incontrôlées.**

## **CLOZAPINE**

La situation décrite par M.Z.H. Jan et al, 2023(55), fait part de l'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques chez un homme de 36 ans souffrant de TDI, d'une schizophrénie résistante et d'un trouble de l'usage de phencyclidine après 7 jours de l'instauration d'un traitement par clozapine à 12.5 mg/j associé à un traitement comprenant halopéridol 200mg/4 semaines en intramusculaire, halopéridol 15 mg/j , olanzapine 5 mg/j, vitamine D3 1000 mg/j, métoprolol tartrate 50 mg/j, lisinopril 40 mg/j, trazodone 50 mg/j, fluoxétine 20 mg/j, benztropine 0,5 mg/j, oméprazole 40 mg/j. A distance d'un mois du syndrome malin des neuroleptiques, la clozapine a été reprise à 275 mg/j puis 250 mg/j associée au reste du traitement ce qui a permis de mettre à distance les symptômes positifs et les explosions de violence.

MK.Harner et al., 2020 (43) rapportent le cas d'une patiente de 57 ans avec des diagnostics de syndrome de délétion 3q29, d'une SCZ paranoïde résistante et d'un TDI léger à modéré, aux antécédents de traitement par clozapine 425 mg/j de l'âge de 32 à 34 ans, avec amélioration modeste mais persistance d'hallucinations et idées délirantes. Au temps de l'étude, cette patiente chez qui un diagnostic de démence à début précoce a été posé, bénéficie d'une association médicamenteuse comprenant aripiprazole 15 mg/j, rispéridone 1 mg/j, prochlorpérazine 15 mg/j, clozapine 275 mg/j, buspirone 15 mg/j, sertraline 50 mg/j, lorazépam 20 mg/j permettant un score PANSS négatif à 18/49 (avec émoussement des affects, retrait social, difficultés d'abstraction, manque de spontanéité, pensée stéréotypée), avec une désorganisation de la pensée et du comportement résiduelle. Cette association est responsable d'effets secondaires à type de syndrome extra pyramidal avec trouble de la marche et tremblements.

S.Gladston et D.J.Clark, 2005 (49) rapportent le cas d'un homme de 32 ans avec un TDI léger et un trouble SCZ-A à prédominance maniaque avec un syndrome de Di George, aux antécédents d'échecs de multiples traitements par AP1G et par olanzapine, qui refuse les injections intramusculaires, chez qui la clozapine 300 mg/j a eu un effet marqué sur les symptômes psychotiques positifs. Cependant, on note l'apparition d'une épilepsie myoclonique

compliquée de deux fractures, nécessitant le recours à du valproate de sodium. Une hypersalivation et une constipation ont aussi été rapportées.

G.Rajagopal et al., 2007(52) décrivent un patient avec un TDI léger et une SCZ paranoïde chez qui la clozapine a été introduite à l'âge de 19 ans suite à une aggravation symptomatique, ce qui a permis une bonne réponse sur les symptômes positifs et le fonctionnement global, cependant après 10 jours de traitement les auteurs notent une baisse des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles PNN, ce qui conduit à un changement pour de l'amisulpride à 600 mg/j pendant 3 mois, qui n'a cependant pas eu d'effet sur les symptômes psychotiques. Devant cette inefficacité, les auteurs rapportent la gestion hématologique sous clozapine grâce à du GCS-F et du lithium, ce qui permet une reprise de la clozapine sans information sur sa posologie.

Choe et al. 2020 (35), décrivent le cas d'une femme de 19 ans avec une SCZ et un TDI modéré avec dyskinésies tardives induites par olanzapine au long cours, pour qui un traitement par clozapine 300 mg/j pendant 10 mois, puis 250 mg/j associé à benztropine 1 mg/j, clonazépan 1mg/j, a permis une résolution des dyskinésies et dystonies tardives avec un score AIMS de 0 (contre un score AIMS de 24 initialement).

P.M.Wehmeier et al. 2004(48), ont décrit deux jumelles de 20 ans diagnostiquées avec un TDI léger et une schizophrénie paranoïde, traitée pour la première « twin A » avec clozapine 300 mg/j induisant une bonne réponse clinique, maintenue 1.5 ans puis diminuée à 50 mg/j pendant 4 ans, cependant ils rapportent une prise de poids majeure en 5.5 ans de 53.1 kg dont la majorité a eu lieu les 9 premiers mois, menant à un IMC de 38.1 kg/m<sup>2</sup>. La seconde jumelle « twin B », traitée par clozapine 500 mg/j, a connu une réponse modérée à 12 semaines de traitement, ce qui engendra un switch pour un autre AP2G, soldé par une rechute clinique à l'arrêt de la clozapine. La clozapine a donc été reprise à 400 mg/j, ce qui permis une résolution des symptômes à 16 semaines. Cependant, cette jumelle « twin B » présenta une forte prise de poids, qui mena à un arrêt de clozapine à 19 semaines mais qui fut marqué par une recrudescence de symptômes positifs. La clozapine a été finalement reprise à 225 mg/j avec comme effet secondaire principal une prise de poids continue de 48.2 kg sur 3 ans, conduisant à un IMC de 33.8 kg/m<sup>2</sup>.

**La clozapine chez ces patients avec une SCZ et un TDI semble être au moins partiellement efficace sur la symptomatologie psychotique, et sur certains effets secondaires moteurs induits par d'autres antipsychotiques, mais elle a aussi été pourvoyeuse d'effets**

**secondaires potentiellement mortels, notamment d'un syndrome malin des neuroleptiques, d'un syndrome extrapyramidal, de crises convulsives, d'une leuco neutropénie, mais aussi de prises de poids, d'une constipation, et d'une hypersalivation.**

## **AMISULPRIDE**

G.Rajagopal et al., 2007 (52) décrivent un patient avec un TDI léger et une SCZ, âgé de 19 ans, avec un échec d' amisulpride à 600 mg/j pendant 3 mois, qui n'avait pas d'effet sur symptômes psychotiques et uniquement un effet « calmant ».

M.Shastrri et al., 2006 (37), rapportent le cas d'une jeune femme de 18 ans avec une SCZ et un TDI, aux antécédents de traitement par amisulpride à la posologie de 400 mg/j (200mg 2x/j) sans donnée sur l'efficacité, mais avec apparition d'une dystonie aiguë traitée par procyclidine 5 mg en IM.

**L'amisulpride n'a pas montré d'efficacité franche sur la symptomatologie, d'après les données rapportées chez ces deux patients avec une SCZ et un TDI, en revanche ce traitement peut induire des dystonies aiguës.**

Au total, dans tous les cas, ces résultats qui sont des études de cas donc d'aucune validité scientifique, ne sont pas des preuves permettant de répondre à la question posée, et le besoin urgent d'études de type essai contrôlé randomisé sur l'efficacité et la tolérance de l'utilisation des antipsychotiques chez les patients qui ont une SCZ et un TDI associés est toujours d'actualité.

## **2. L'étude transversale**

Nous rapportons les données de 112 participants avec TDI (âge moyen 47.3 (écart type  $\sigma=13.9$ ), 67% d'hommes, 33% de femmes). Parmi eux, 91% ont un diagnostic CIM-10 de schizophrénie et 9 % ont un trouble schizo-affectif. Un total de 38% des participants ont un TDI léger, 42% un TDI modéré, 4% un TDI sévère, 1% un TDI profond, et 14% un retard mental non spécifié. Sur l'échantillon total, 11% des participants ont un diagnostic de comportements dévifs. Tous étaient sous un ou plusieurs agents psychotropes, avec une moyenne de 3.2 médicaments par participant. Au total, 103 (92%) étaient traités par antipsychotiques et 9 (8%) étaient naïfs d'antipsychotique, 25% étaient sous antidépresseurs, 28.3% sous anti épileptiques et 1 % sous lithium. 36% étaient sous benzodiazépines et 6% sous des hypnotiques non benzodiazépines

(généralement en traitement « si besoin », plutôt qu'en traitement de fond), 36% sous anticholinergiques.

Parmi les 103 participants traités par antipsychotiques, 31% étaient sous cyamémazine, 24% étaient sous zuclopthixol, 24% sous loxapine, 15 % sous rispéridone, 14% sous clozapine, 12% sous aripiprazole, 12% sous olanzapine, 11% sous quétiapine, 10% sous halopéridol, 6% sous lévomépromazine, 3% sous tiapride, 2% sous chlorpromazine, 1% sous amisulpride. Parmi eux, 42% étaient sous traitements antipsychotiques de longue durée d'action injectables. 43% étaient sous deux antipsychotiques, 39% étaient sous monothérapie antipsychotique, 17% sous trois traitements antipsychotiques et 1% sous quatre traitements antipsychotiques. La dose médiane quotidienne d'équivalent chlorpromazine était de 608 mg (étendue : 30-2521).

Dans l'ensemble du groupe, l'IMC moyen était de 27.4 (écart type  $\sigma=6.6$ ), incluant 26% des participants dans la catégorie surpoids (IMC entre 25 et 30) et 35% au-dessus du seuil d'obésité (IMC>30) avec des valeurs similaires avec le groupe traité par antipsychotiques. Lors de la comparaison du groupe naïf de traitement antipsychotique et du groupe traité par antipsychotique, il n'y a pas de différence d'IMC (26.9 (écart type  $\sigma=5.3$ ) vs 28.0 (s.d. 6.6),  $p=0.905$ ). La glycémie moyenne était de 5.4 mmol/l (écart type  $\sigma=1.6$ ), incluant 25% des participants dans le rang de l'hyperglycémie (>5.5mmol/l). Concernant le profil lipidique, le taux moyen de LDL cholestérol était de 5.4 mmol/L (écart type  $\sigma =1.9$ ) et le taux moyen de triglycérides était de 6.7 mmol/L (écart type  $\sigma =3.5$ ), incluant 25% des participants dans la catégorie de dyslipidémies (LDL cholestérol >8.8 mmol/L ou triglycérides > 9.4 mmol/L). Aucun cas d'agranulocytose n'a été rapporté. La comparaison entre les groupes sur les paramètres biologiques n'a pas pu être réalisée du fait d'un manque de données dans le groupe naïf d'antipsychotique. Les résultats sont détaillés dans le tableau 2.

	Total groupe avec TDI et schizophrénie (n = 112)	Sous antipsychotiques (n = 103)	Naïf d'antipsychotique (n = 9)
Âge, années: moyenne $\pm$ $\sigma$	47.31 $\pm$ 13.9	47.4 $\pm$ 14.1	45.7 $\pm$ 12.9
Genre, %			
Homme	63%	62%	67%
Femme	37%	38%	33%
Diagnostic TDI, %			
Léger	38%	35%	67%
Modéré	42%	47%	11%
Sévère	4%	4%	0%
Profond	1%	1%	11%
Non spécifié	14%	13%	11%
Diagnostic, %			
Schizophrénie	91%	90%	100%
Trouble schizo affectif	9%	10%	0%
Antipsychotiques de seconde génération,%			
aripiprazole		12% (n = 12)	
clozapine		14% (n = 14)	
loxapine		24% (n = 25)	
quétiapine		11% (n = 11)	
rispéridone		15% (n = 15)	
olanzapine		12% (n = 12)	
Antipsychotiques de première génération,%			
amisulpride		1% (n = 1)	
chlorpromazine		2% (n = 2)	
cyamémazine		31% (n = 32)	
halopéridol		10% (n = 10)	
levomépromazine		6% (n = 6)	
tiapride		3% (n = 3)	
zuclopenthixol		24% (n = 25)	
Antipsychotiques injectables de longue durée d'action, %		42% (n = 43)	
Chlorpromazine eq. dose (médiane, mg)		608	
Anticholinergiques		36% (n = 37)	
IMC, kg/m <sup>2</sup> : moyenne ( $\sigma$ )	27.4 $\pm$ 6.6 (n = 68)	28.0 $\pm$ 6.6 (n = 65)	26.9 $\pm$ 5.3 (n = 3)
Glycémie, mmol/l: moyenne ( $\sigma$ )	5.5 $\pm$ 1.6 (n = 40)	1.0 $\pm$ 0.3 (n = 39)	0.81 (n = 1)
LDL cholestérol, mmol/l: moyenne ( $\sigma$ )	5.4 $\pm$ 1.9 (n = 42)	1.0 $\pm$ 0.3 (n = 41)	0.95 (n = 1)
Triglycérides, mmol/l: moyenne ( $\sigma$ )	6.7 $\pm$ 3.5 (n = 41)	1.2 $\pm$ 0.7 (n = 40)	1.02 (n = 1)

**Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques et biochimiques du groupe avec un trouble du développement intellectuel et une schizophrénie inclus dans la cohorte transversale rétrospective

## **DISCUSSION**

Dans cette étude, nous avons mis à jour une revue systématique sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques qui met en évidence des études de cas chez 24 individus avec une schizophrénie et un trouble du développement intellectuel comorbides. Nous rapportons aussi une large cohorte rétrospective de 103 patients de cette population traités par antipsychotiques.

Les patients avec un TDI et une SCZ associés sont peu représentés dans les études scientifiques, malgré leur association comorbide non rare.

A notre connaissance, il s'agit de la première revue depuis 1999 à s'intéresser à ce sujet et nous remarquons qu'en plus de 25 ans l'objectif formulé par Duggan et Brylewski(28) comme urgent n'est pas atteint.

En effet, aucune association particulière n'aurait pu être démontrée à propos d'une efficacité ou d'une tolérance particulière des antipsychotiques dans cette population de patients avec la comorbidité SCZ et TDI, car aucune étude comparative sur le sujet n'a été publiée.

Si l'on reprend l'ensemble des études de cas nous pouvons faire une description des publications sur cette population particulière.

### **1. Aspect démographique**

Tout d'abord la moyenne d'âge était de 28.75 ans, avec une médiane d'âge à 22.5 ans et un écart type de 15.48 années, ce qui semble être en accord avec un pic d'apparition de la schizophrénie à un âge compris entre 18 et 25 ans (8).

Nous avons réuni des études de cas qui contre toute attente réunissent une population dans laquelle le sexe ratio est en faveur du sexe féminin qui représente 56% (n=14) des cas, ce qui est plutôt inhabituel car les publications sur le sujet rendent plutôt compte d'un sexe ratio de 1.4 homme/1 femme pour l'incidence de la SCZ (56) et d'un sexe ratio de 1.4 homme/1 femme pour le TDI (57) (54). Cela pourrait laisser formuler les hypothèses selon lesquelles la prévalence de cette comorbidité est plus élevée chez les femmes, que la comorbidité est plus facilement détectée chez les sujets de sexe féminin, ou qu'elles sont plus sujettes à des effets secondaires sévères induisant des biais de notification et des biais de publication.

L'autre aspect est aussi la part des syndromes génétiques représentés dans l'échantillon de nos études de cas, qui est de 46 % (n=11) des cas.

Cela n'est pas si surprenant, au vu de l'hypothèse neurodéveloppementale des deux troubles.

Des exemples d'associations fortes entre schizophrénie et syndrome génétique sont présents dans la littérature. Par exemple, Mulle 2015(58), explique que le syndrome de délétion 3q29 est associé à une augmentation du RR de schizophrénie de 40. Prior et al. 2000 (59) rapportent une prévalence du syndrome de Turner dans la population de femme avec une schizophrénie trois fois plus élevée que dans la population générale.

Cependant, il existe peu de données sur la prévalence de troubles génétiques identifiés dans la population de patients avec une schizophrénie à notre connaissance. Le PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins du Centre de Maladies Rares à expression psychiatrique du Pr Cohen de 2022 évoque la prévalence de certains syndromes génétiques.

**Tableau 3 : Syndromes génétiques et CNVs retrouvés le plus souvent dans les psychoses**

Type de mutation	Pathologies
Répétition de triplets	Maladie de Huntington juvénile (9/1,000,000 <sup>†</sup> ) (6% de l'ensemble des cas de MH)
Anomalie Chromosomique	Klinefelter (47, XXY aneuploidie ; <i>de novo</i> ; 0.06-0.09% <sup>†</sup> )
	Turner ( <i>de novo</i> ; absence complète/partielle du ChrX; 1-5/10,000 <sup>†</sup> )
Variants génomiques de nombre de copies (copy number variants ; CNV)	Syndrome de Prader-Willi (SPW ; 15q11-q13, mutations hétérogènes ; 1-9/100,000 <sup>†</sup> )
	1q21.1 délétion (0.17%*) ; 1q21.1 duplication (0.13%*)
	NRXN1 (délétions des exons du gène neurexin-1 ; 0.18%*)
	3q29 délétion (0.082%*)
	Williams-Beuren région (7q11.23) duplication (0.066%*)
	15q11-q13 duplication (SPW/SA region) (0.083%*)
	15q11.2 délétion la plus commune dans la région SPW/SA (0.59%*)
	15q13.3 délétion (0.14%*)
	16p11.2 duplication (0.35%*)
	16p13.11 duplication (0.31%*)
22q11.2 délétion syndrome (0.29%*)	

Centre de référence Maladies Rares à Expression Psychiatrique/ Date de publication  
DéfiScience Filière de santé maladies rares du neurodéveloppement

**Tableau 3 : Syndrome génétiques et CNVs retrouvés le plus souvent dans les psychoses, issu du PNDS Schizophrénie à début précoce 2022**

Légende : † Les fréquences d'un syndrome dans la population. \* La fréquence de chaque CNV parmi les personnes atteintes de schizophrénie dans la plus grande méta-analyse (12 029-21 269 cas, 24 851-81 821 témoins) (56).

De même, les recommandations existantes sur l'orientation en bilan génétique ne font pas preuve de consensus au niveau international dans la schizophrénie, bien que différentes instances font des suggestions d'orientation vers des test génétiques comme l'American

Psychiatric Association en 2020(9), qui listait certains facteurs (comme les dysmorphies faciales, la rhinolalie, les retards de développement, les handicaps intellectuels, les troubles des apprentissages et les anomalies cardiaques congénitales) pouvant suggérer le recours à de potentiels test chromosomiques.

Quant au PNDS de la HAS sur la schizophrénie précoce datant 2022, les auteurs sont d'avis que les tests par puce à ADN en valent la peine pour tous les nouveaux patients avec schizophrénie qui souhaitent être testés, dans les limites des budgets de santé. Ils expliquent que pour chaque CNV à haut risque, il existe des changements bénéfiques dans les soins médicaux et les soutiens éducatifs, développementaux, de reconnaissance et du ciblage des besoins pour un handicap donné qui peuvent être offerts une fois que le CNV a été détecté.

Concernant la recherche d'un syndrome génétique, la liste suivante de drapeaux rouges cliniques est énumérée par le Plan France Médecine Génomique 2025 comme rappelé par le PNDS schizophrénie à début précoce 2022: Retard de développement, Trouble du spectre de l'autisme, Installation de la schizophrénie avant l'âge de 13 ans, Atteinte neurologique non iatrogène, Epilepsie résistante, Mouvements anormaux non expliqués par la prise en charge médicamenteuse, Tremblement, dystonie, ou syndrome parkinsonien non expliqué par la prise médicamenteuse, Et/ou Dénervation dopaminergique au DAT scan, Et/ou Chorée, après avoir éliminé une maladie de Huntington, Et/ou Ataxie, Tableau démentiel précoce, Hallucinations visuelles dominant le tableau clinique, dysmorphie, Malformations viscérales.

Les recommandations pour le bilan génétique dans le TDI sont plus claires, avec notamment les recherche d'un syndrome de l'X Fragile, les CMA et les ES qui sont recommandés par plusieurs groupes de recommandations (60).

Dans l'étude de Folch et al., 2017(20) 18% des patients avec un TDI qui ont eu un bilan génétique (ce qui représentait 14.5% de la cohorte) avaient une pathologie génétique.

Concernant le rendement de ces bilans génétiques, de vastes études ont rapporté que les CNVs (copy number variants) et single gene variants avaient un rendement diagnostique de 40 % dans la population avec un TDI (contre 25% dans la population avec un TSA). Concernant la schizophrénie, des données sont émergentes et des études futures sont nécessaires pour confirmer ces données. Il apparait dans des cohortes de patients avec une schizophrénie que le rendement de recherche de CNV allait jusqu'à 8% et celui des variants de séquence de 1 à 2 %,

avec un pourcentage plus important pour les sous-groupes avec un handicap cognitif significatif et/ou des anomalies congénitales (60).

Une raison de l'association élevée de cette association TDI, SCZ et syndrome génétique pourrait aussi s'expliquer par le fait que les patients avec un TDI, notamment légers, vont pour certains être identifiés du fait de conditions médicales particulières telles que les syndromes génétiques (57), ce qui peut faire qu'il y a un biais de sélection, par un plus fort taux de diagnostic des patients TDI dans le cadre d'un syndrome génétique que sans syndrome génétique. Ainsi, la prévalence de la comorbidité SCZ avec TDI et d'un syndrome génétique pourrait être surestimée.

A noter qu'il est dommage de ne pas avoir recherché dans notre cohorte rétrospective le bilan génétique pour étayer ce constat à l'état d'hypothèse.

## **2. Pratiques de prescription**

Concernant les pratiques de prescription dans notre cohorte transversale, dans le groupe traité par antipsychotiques, la polymédication par antipsychotiques concernait la majorité des patients (61% des patients) et les doses étaient en général élevées en comparaison avec la schizophrénie seule (61,62) et en comparaison avec les études précédentes chez les patients avec TDI (avec ou sans schizophrénie) (29,63) dans lesquelles les doses en équivalent chlorpromazine étaient deux fois plus faibles que la dose médiane 608 mg (rang 30-2521) trouvée dans notre étude. Cette médiane corrobore avec des études précédentes de larges cohortes d'individus avec schizophrénie et trouble de l'apprentissage ou trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (64,65), ce qui indique que des doses d'antipsychotiques plus élevées sont utilisées dans les situations de schizophrénie avec comorbidité avec un trouble du neurodéveloppement.

Presque la moitié des participants de l'étude transversale étaient sous antipsychotiques de première génération ce qui dévie des recommandations de l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération en première intention pour le traitement de la schizophrénie. Ceci peut s'expliquer par le taux élevé de schizophrénie résistante au traitement dans ce groupe selon la possibilité d'une origine neurodéveloppementale aux mécanismes neurobiologiques de la résistance au traitement (66). Une autre explication serait que le moment de l'initiation des traitements antipsychotiques a eu lieu avant l'avènement des antipsychotiques de seconde génération chez certains individus, sans reconsidérer la prescription par la suite.

A noter, la proportion importante (36%) des patients traités par antipsychotiques dans la cohorte rétrospective transversale, qui sont traités par anticholinergiques. Etant donné l'association prouvée du rôle des anticholinergiques sur les troubles cognitifs dans la schizophrénie et le haut risque d'effets anticholinergiques chez les patients avec un TDI, ces résultats soulignent l'inquiétude du risque d'une aggravation cognitive chez les patients avec une comorbidité TDI et SCZ (67,68).

### **3. Efficacité**

Concernant l'efficacité des antipsychotiques chez les patients avec un TDI et une SCZ, nous ne pouvons pas faire d'interprétation au vu du nombre restreint de données et pour toutes les raisons qui seront citées plus bas.

Bien que nous devions accepter un degré de biais de sélection, un taux favorable d'amélioration sur les symptômes psychotiques et les autres symptômes de schizophrénie a été retrouvé parmi les cas inclus dans cette revue.

Bien que les antipsychotiques soient prescrits dans la majorité des cas pour des comportements dévifs chez les individus avec TDI (30), les résultats de notre étude témoignent d'arguments en faveur d'une efficacité de ces traitements sur les manifestations de schizophrénie, aussi dans cette population.

### **4. Tolérance**

Dans l'étude transversale rétrospective, les comparaisons entre le groupe traité par antipsychotiques et la population générale montrent que les anomalies d'IMC, de la glycémie et du profil lipidique étaient plus prévalentes. En effet, le taux d'obésité était deux fois plus élevé (30% vs 15%) et le taux d'hyperglycémie était quatre fois plus élevé (25% vs 6%) chez les patients avec TDI et schizophrénie traités par des antipsychotiques que la population générale. Ceci corrobore avec les résultats d'études précédentes chez des individus avec schizophrénie seule, chez lesquels les troubles métaboliques étaient plus fréquents en prévalence (69,70). Cependant, le taux de dyslipidémie des patients traités par antipsychotiques était en moyenne le même que celui de la population générale (71,72) et les taux d'obésité n'étaient pas significativement différents entre les patients traités par antipsychotiques et les patients naïfs de traitement antipsychotique. L'absence d'effet sur le profil lipidique et l'obésité dans notre étude pourrait être dû en partie au faible nombre relatif de participants prenant un traitement antipsychotique, avec une faible représentation des antipsychotiques les plus

délétères sur le plan métabolique tels que l'olanzapine et la clozapine. Cependant, nos résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de l'absence de groupe contrôle et des données manquantes sur la sécurité des traitements. Le dernier point est en accord avec le manque de surveillance systématique des paramètres biologiques chez les individus avec TDI (31,32).

Dans la revue systématique, sur cet échantillon faible, nous avons constaté dans cette population traitée par antipsychotiques l'apparition d'effets secondaires sévères tels que le syndrome de Pise, le syndrome malin des neuroleptiques, les neutropénies et agranulocytoses induites par les médicaments et les dyskinésies tardives. Cette représentation des effets secondaires sévères revient à un pourcentage de notre échantillon très supérieur à celui connu dans les publications réalisées chez les personnes avec schizophrénie sans TDI.

En effet, d'après les dernières études, la neutropénie et l'agranulocytoses induites par les antipsychotiques ont une incidence d'environ 0.37/1000 patients exposés (73). Une récente étude de cohorte rétrospective de pharmacovigilance australienne qui utilise des données de 1990 à 2022 rapporte au cours de l'utilisation de clozapine, une incidence cumulée de neutropénie sévère <1G/L de 0.9% à 18 semaines et à 1.4% à 2 ans, avec une incidence hebdomadaire qui présente un pic à 9 semaines à 0.128 % qui chute à 0.001% à 2 ans (74).

Pour le syndrome malin des neuroleptiques l'incidence serait autour de 0.01 à 0.02% parmi les patients traités par antipsychotiques d'après Ware et al. 2018 (75–77).

Pendant le traitement par antipsychotiques, dans une étude de suivi longitudinal de deux ans, le syndrome de Pise était d'un taux de prévalence de 0.45 % pour les hommes, 0.37% pour les femmes, et 0.42% globalement dans l'étude de Lee, Yen-Feng, 2018 (78).

Concernant le risque d'épilepsie sous clozapine les recommandations de l'APA 2020(9) font part d'un taux d'épilepsie global de 2.8 %, de 1% pour des faibles doses (<300 mg/j), de 2.7% pour des doses moyennes (300 à 599 mg/j) et de 4.4% pour des doses élevées (>599 mg/j) (79). L'APA dans ses guidelines de 2020(9), soulignait que les patients avec un trouble neurologique tels que les syndromes de délétion 22q11.2 avaient un risque augmenté de crise convulsives donc nécessitaient une titration d'antipsychotiques plus lente.

Les dystonies aiguës auraient une incidence allant jusqu'à 10% avec les AP1G et de moins de 2% pour les AP2G (80–82). Certains facteurs de risque additionnels de dystonies aiguës sont identifiés tels que : l'âge jeune, le sexe masculin, l'ethnicité, l'usage de cocaïne récent, le haut dosage d'antipsychotique et la voie d'administration intramusculaire (83–85).

Les dyskinésies tardives ont une incidence de 4 à 8% par an chez les patients traités avec les AP1G (80,81), ce qui serait trois fois supérieur au risque avec les AP2G (86–88). Les facteurs associés avec un risque augmenté de dyskinésies tardives sont l'âge supérieur à 55 ans, le sexe féminin, l'ethnicité blanche ou africaine, la présence d'un trouble de l'humeur, d'un handicap intellectuel ou d'une lésion cérébrale, l'antécédent ou la présence d'akathisie, un syndrome parkinsonien significatif ou les réactions dystoniques aiguës (89,90).

Cette forte représentation des effets secondaires sévères dans notre revue pourrait s'expliquer par un biais de publication, avec des auteurs publiant les événements atypiques, inhabituels ou sévères davantage qu'une réponse thérapeutique classique sans événement indésirable, mais cela pourrait aussi être lié à une susceptibilité particulière aux effets indésirables dans cette population. On note tout de même que le handicap intellectuel est identifié comme un facteur de risque de dyskinésie tardive.

Ce manque de données spécifiques à notre population d'intérêt pourrait être problématique aussi du fait d'une possible perte de chance pour les patients avec TDI et SCZ, car les connaissances actuelles sur la tolérance des AP dans cette population sont faibles, et les données relevées dans notre revue et dans la cohorte ne sont pas rassurantes concernant la tolérance. Les effets secondaires déjà identifiés dans la revue La Malfa et al., 2006 (91), semblaient confirmer le fait que le TDI constituerait une vulnérabilité aux effets secondaires sévères. Folch et al. 2017 (20) discutaient de cette susceptibilité aux effets secondaires des psychotropes comme Arnold 1993 (92) et Sheehan et al. 2017(30) l'avaient constaté. L'alerte sur les effets secondaires chez les patients avec un TDI n'est donc pas une nouveauté. On peut ainsi citer, Friedlander et al., 2001 (93) qui notaient qu'il n'y avait pas de relation significative entre le dosage et le développement de trouble moteurs induits par neuroleptiques et que les 17 patients sur les 42 patients avec un TDI traités par antipsychotiques qui ont développés une dystonie, des dyskinésies ou des mouvements stéréotypés, étaient des femmes. On notera aussi que la prise de poids doit être prise en compte, du fait d'une plus grande prévalence de trouble du comportement alimentaire dans cette population (94).

De plus, la polymédication, qui est très importante chez les patients avec un TDI, augmente le risque d'effets secondaires. 46.4% des patients dans l'étude de Folch et al. 2017 (20) avaient 4 ou plus médicaments, et 16.2% en avaient 7 ou plus, polymédication aussi constatée dans notre cohorte.

Il serait ainsi, intéressant de mener une étude comparative de la représentation des troubles du neurodéveloppement comme le TDI chez les patients qui ont présenté de tels effets secondaires et de rapporter ces données sur le pourcentage de patients avec cette comorbidité dans la population avec trouble schizophrénique traitée par antipsychotique pour pallier à ce manque de données et faire la part des choses entre un biais de publication et une réelle susceptibilité aux effets secondaires sévères de cette population.

## **5. Forces et limites des études**

La principale limite de cette revue est l'absence d'étude de niveau de preuve élevé : aucun essai contrôlé randomisé n'est disponible sur le sujet, ainsi elle n'apporte pas de conduite à tenir scientifique car aucune étude comparative n'a été incluse.

En effet, notre revue ne met en évidence qu'un nombre faible d'études pour une période de près de vingt-cinq ans et ce ne sont que des études de cas avec les limites que cela implique concernant la fiabilité scientifique de ces publications. On classerait ainsi ce type de connaissances, dans la catégorie des recommandations scientifique de grade D, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas et qu'il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

De plus l'échantillon total de patients décrits dans la revue reste faible, avec 24 patients au total, de caractéristiques démographiques hétérogènes.

Les limites suivantes sont liées aux caractéristiques des études de cas, qui sont de nature rétrospectives, avec une inclusion de sujets non prédéterminée favorisant les biais de notification, avec des données souvent peu précises, des biais de mémorisation, des informations non standardisées que ce soit sur l'efficacité ou la tolérance des traitements (pas d'échelle commune, description clinique de qualité aléatoire avec parfois des impressions cliniques qui sont par nature subjectives, absence d'information sur le dosage plasmatique des antipsychotiques), mais aussi l'absence de données disponibles pour une grande partie des critères d'intérêt.

Folch et al.2017 (20) soulignaient le manque d'informations dans le dossier de patients avec un TDI, situation déjà identifiée dans d'autres études et confirmée par leur étude (95).

Les cas dans notre revue sont donc paradoxalement peu en quantité et en qualité comparé à la prévalence attendue dans la population. Cette association TDI et SCZ ne semble pas être rare en pratique clinique. Par exemple, dans l'étude de Folch et al.,2017(20), sur 953 patients avec

TDI, les auteurs retrouvaient une prévalence de psychose de 6.50% sur l'échantillon total, 11% pour le TDI léger, 6.6% pour le TDI modéré, 5.2% pour le TDI sévère et 2.10% pour le TDI profond.

De même, à ce jour, sans surprise, il n'existe pas de recommandation internationale spécifique de prise en charge de la comorbidité SCZ associée à un TDI. (NICE, Australian guidelines for early psychosis ORYGEN 2016, The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia.2020, Canadian Practice Guidelines for Comprehensive Community Treatment for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders, 2017, (PNDS) Schizophrénie à début précoce 2022)(9,14,26,96)

Mais alors pourquoi ces données sont-elles si rares ?

Iniesta et al., 2012(97) rapportent que les patients avec un diagnostic de TDI ont un Odds Ratio OR de 16.67  $p=0.014$  d'être exclus ou non éligibles à un essai clinique portant sur la schizophrénie. Ils concluaient que trois quarts des patients avec une schizophrénie ou un trouble psychotique ne sont pas représentés dans les essais cliniques.

Comme le disaient, La Malfa et al., 2006 (91) les raisons de cette faible quantité de données semblent être liées au fait que le trouble du développement intellectuel est souvent un critère d'exclusion.

Les raisons de cette exclusion : peuvent potentiellement être liées à une difficulté à obtenir le consentement éclairé de cette population ou que ce sont des populations considérées comme vulnérables comme pourraient l'être les femmes enceintes, ou les enfants donc avec une restriction plus forte des études sur cette population.

De plus, La Malfa et al., 2006(91) reliaient cela au fait que le diagnostic de schizophrénie chez un patient avec TDI est difficile et qu'il y a des débats sur le mécanisme qui cause la comorbidité TDI et schizophrénie.

Le concept de l'éclipse diagnostique traduit de l'anglais « Diagnostic overshadowing » décrit le fait d'attribuer de manière erronée des symptômes ou des signes cliniques liés à un problème psychiatrique ou physique au trouble du développement intellectuel (sans explorer d'autres facteurs ou comorbidités) ce qui peut conduire à un retard diagnostique et thérapeutique (98).

La Malfa et al., 2006 (91), pensaient, aussi que le manque de données pouvait venir du fait que les praticiens ont des opinions sur le fait qu'il n'y a pas de différence d'utilisation des antipsychotiques chez les patients avec ou sans TDI.

On a en effet, pu constater au cours de la réalisation de cette revue que des études descriptives exclues de la revue, existaient sur les TDI mais qu'elles n'avaient pas une spécificité sur la SCZ et qu'elles pouvaient rendre compte des effets thérapeutiques ou indésirables des antipsychotiques sans distinction entre les différents diagnostics psychiatriques (29,36,93,100–104) ou bien être axées sur la prise en charge des troubles du comportement chez les patients avec un TDI (105–111).

La raison de ce manque d'études en lien avec les symptômes de schizophrénie est probablement le fait que la majeure partie des patients avec un TDI ont un antipsychotique dans leur traitement pour les troubles du comportement au premier plan. Comme De Kuijper et Hoekstra, 2017 (111) qui dans leur étude qui comprenait 3299 patients avec un trouble du développement intellectuel vivant dans un logement adapté, constataient que dans 69% des cas les antipsychotiques étaient prescrits pour des troubles du comportement, contre 5% pour un trouble psychotique chronique. Cependant les données sont relativisées dans d'autres études comme dans celle de Paton et al., 2016 (112) qui décrit que sur 5654 patients avec un TDI bénéficiaires de soins par les services de psychiatrie, 64% avaient dans leur traitement un médicament antipsychotique dont 49% pour un trouble schizophrénique ou un trouble de l'humeur et 36% pour des troubles du comportement, ils soulignaient aussi la variabilité importante dans le suivi des effets indésirables.

En parallèle, de Kuijper et al., 2010 (25) rappellent que même pour les patients avec TDI l'efficacité des psychotropes n'est pas démontrée sur la prise en charge des troubles du comportement.

Les données sur les indications de traitement par antipsychotiques dans la population avec TDI sont donc hétérogènes.

L'apport de cette étude n'est cependant pas nul. Notre étude a l'avantage d'être la seule à avoir réuni les données sur les vingt-cinq dernières années concernant l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques chez des personnes atteintes de schizophrénie et de trouble du développement intellectuel.

Elle permet de faire le point sur l'état des connaissances et de pointer certaines particularités potentielles de cette population de patients.

Il s'agit aussi de données « naturalistes », ce qui pourrait conférer un avantage pour la généralisation des résultats à la pratique clinique. De plus, nous rapportons une étude de cohorte

qui pourrait refléter la pratique clinique car elle inclut les patients sans limitation, et était ouverte à tous les patients recevant des soins dans un seul hôpital psychiatrique entre l'âge de 18 et 80 ans. Cependant, malgré un échantillon relativement correct en comparaison aux études précédentes sur cette population, nous n'avons pas de mesure objective disponible de l'efficacité et la tolérance (notamment sur les effets indésirables neurologiques) des antipsychotiques. De plus, notre taille d'échantillon, n'était pas suffisante pour permettre une comparaison robuste des marqueurs biologiques de sécurité entre les groupes traités et naïfs de traitement antipsychotique.

## **6. Perspectives pour la recherche et pistes futures**

Dans tous les cas, notre revue ouvre des perspectives pour la recherche future. Elle pointe le fait que l'association entre TDI et SCZ est sous-étudiée et qu'il est urgent d'obtenir des données robustes pour appuyer notre prise en soins et agir pour ces patients en limitant les effets secondaires sévères, auxquels semble sensible cette population.

Des recommandations pour les prochaines études, qui ont déjà pu être formulées dans de précédentes revues sont donc de mener des études de haut niveau de preuve tels que des essais contrôlés randomisés sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette population, de différencier les groupes de patients avec TDI en fonction de la sévérité du quotient intellectuel, en considérant les différences biologiques, psychologiques, sociales qui existent entre ces groupes, de créer des échantillons basés sur l'étiologie du TDI, comme notamment les syndromes génétiques.

Cette revue, souligne aussi la possibilité d'un levier à travers la médecine génétique. Nous pouvons suggérer que le recrutement de patients avec cette comorbidité pourrait se faire via cette discipline car à ce jour, cette population d'intérêt à une chance d'être adressée dans un tel parcours de soins et pourrait donc être sélectionnée de manière systématique lors de ce parcours en génétique afin d'obtenir des données prospectives sur cette population.

La compréhension de l'étiologie de la schizophrénie reste partielle. Lv et al., 2023(8) dans leur revue, pointaient l'importance de rechercher de nouveaux facteurs impliqués dans l'apparition de la schizophrénie, afin d'étayer le modèle théorique de l'étiologie de la schizophrénie et de développer de nouveaux traitements, car les hypothèses étiologiques actuelles n'expliquent qu'un aspect de la physiopathologie complexe.

Dans ce sens, le lien avec les TND et plus précisément le lien avec le TDI, pourrait être une piste de recherche, pour développer les connaissances sur la schizophrénie de manière globale et, éthiquement, par la même occasion, de prendre mieux en compte cette catégorie de patients dans les études scientifiques.

La systématisation des diagnostics génétiques pourrait aussi faire partie de cette stratégie. Folch et al.2017 (20) citaient les effets bénéfiques potentiels des test génétiques sur la diminution des coûts économiques de ces troubles, du manque d'information et de la souffrance des familles et des personnes affectées.

Cependant, il ne faut pas oublier les potentiels effets délétères de tels examens, avec par exemple la révélation de non-paternité ou de diagnostics impliquants d'autres membres de la famille, avec des conséquences psychologiques majeures. Une stratégie de recherche comprenant une discussion éthique est donc plus qu'essentielle dans ce domaine.

Au total, pour la pratique clinique, les praticiens vont devoir continuer d'intégrer leur expérience individuelle aux résultats issus d'études de cas et de séries de cas pour orienter leur prise en charge de patients ayant une schizophrénie associée à un trouble du développement intellectuel, tant que des preuves plus robustes ne sont pas disponibles.

Nous ne pouvons qu'encourager les cliniciens à mener des essais contrôlés randomisés pour obtenir des appuis scientifiques à la prescription de ces molécules, qui ont une tolérance qui elle aussi n'est pas confirmée par des études.

## **CONCLUSION**

En résumé, notre étude fournit une base de recherche qui souligne l'efficacité des médicaments antipsychotiques sur la schizophrénie dans une population avec un trouble du développement intellectuel. Cependant, il pourrait exister un risque augmenté d'effets indésirables métaboliques, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée de la glycémie, du bilan lipidique, et du poids, qui se doit d'être mise en œuvre lors de la prescription d'antipsychotiques dans cette population.

Les cliniciens doivent poursuivre leurs efforts et utiliser ces résultats pour s'assurer qu'à la fois les soignants et les receveurs de soins comprennent le rationnel qui supporte les décisions de traitement, puisque l'absence de preuve empirique peut rendre plus difficile le fait de convaincre un soignant de donner un traitement et un patient de le prendre. Des essais contrôlés randomisés étudiant l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques chez les patients avec une schizophrénie et un trouble du développement intellectuel doivent urgemment être menés. Du fait du faible nombre de patients avec ces comorbidités, les essais devraient être multicentriques. Les effets et l'efficacité à court et long terme doivent être étudiés.

THÈSE SOUTENUE PAR : Elsa COURTIAL

TITRE :

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES TRAITEMENTS ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LES PERSONNES AVEC TROUBLE DU DÉVELOPPEMENT INTELLECTUEL ET SCHIZOPHRÉNIE : REVUE SYSTÉMATIQUE ACTUALISÉE ET ÉTUDE TRANSVERSALE

CONCLUSION :

L'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans la schizophrénie chez les patients avec trouble du développement intellectuel n'est pas démontrée dans la littérature à ce jour. Notre revue de littérature et notre cohorte transversale soulignent des questionnements et des inquiétudes sur la tolérance et la surveillance de la tolérance chez ces patients particuliers, sous-représentés dans les études. L'étude de cette comorbidité (schizophrénie et trouble du développement intellectuel) pourrait être un levier pour une meilleure compréhension du développement de la schizophrénie dans une approche neurodéveloppementale, ainsi que des potentiels facteurs de résistance aux traitements antipsychotiques, et pourrait permettre de mieux considérer en pratique clinique les particularités de ces patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/04/27

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Mircea POLOSAN

## BIBLIOGRAPHIE

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*. 17 oct 2018;44(6):1195-203.
2. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. janv 2022;399(10323):473-86.
3. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: A 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. juin 2001;178(6):506-17.
4. Guardiola-Ripoll M, Fatjó-Vilas M. A Systematic Review of the Human Accelerated Regions in Schizophrenia and Related Disorders: Where the Evolutionary and Neurodevelopmental Hypotheses Converge. *IJMS*. 10 févr 2023;24(4):3597.
5. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. nov 2012;38(6):1118-23.
6. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
7. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/browse11>. Licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO licence (CC BY-ND 3.0 IGO).
8. Lv Y, Wen L, Hu WJ, Deng C, Ren HW, Bao YN, et al. Schizophrenia in the genetic era: a review from development history, clinical features and genomic research approaches to insights of susceptibility genes. *Metab Brain Dis*. 5 août 2023;39(1):147-71.
9. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *AJP*. 1 sept 2020;177(9):868-72.
10. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e éd. française. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2015.

11. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 21 nov 1990;264(19):2511-8.
12. Giannitelli M, Levinson DF, Cohen D, Xavier J, Laurent-Levinson C. Developmental and symptom profiles in early-onset psychosis. *Schizophrenia Research*. févr 2020;216:470-8.
13. Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*. 21 avr 2022;604(7906):509-16.
14. Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program, Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd edition update, 2016, Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne. 2016.
15. Addington J, Addington D. Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. janv 1993;18(1):18-23.
16. Pantelis C, Lambert TJR. Managing patients with « treatment-resistant » schizophrenia. *Med J Aust*. 5 mai 2003;178(S9):S62-66.
17. Hughes-McCormack LA, Rydzewska E, Henderson A, MacIntyre C, Rintoul J, Cooper SA. Prevalence of mental health conditions and relationship with general health in a whole-country population of people with intellectual disabilities compared with the general population. *BJPsych* open. sept 2017;3(5):243-8.
18. Morgan VA, Leonard H, Bourke J, Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. *Br J Psychiatry*. nov 2008;193(5):364-72.
19. 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*. janv 2007;190(1):27-35.
20. Folch A, Salvador-Carulla L, Vicens P, Cortés MJ, Irazábal M, Muñoz S, et al. Health indicators in intellectual developmental disorders: The key findings of the POMONA - ESP project. *Research Intellect Disabil*. janv 2019;32(1):23-34.
21. Song M, Rubin BS, Ha JW, Ware RS, Doan TN, Harley D. Use of psychotropic medications in adults with intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. mai 2023;57(5):661-74.

22. García-Domínguez L, Navas P, Verdugo MÁ, Arias VB, Gómez LE. Psychotropic drugs intake in people aging with intellectual disability: Prevalence and predictors. *Research Intellect Disabil.* sept 2022;35(5):1109-18.
23. Sheehan R, Hassiotis A. Reduction or discontinuation of antipsychotics for challenging behaviour in adults with intellectual disability: a systematic review. *The Lancet Psychiatry.* mars 2017;4(3):238-56.
24. Gomes T, Khuu W, Tadrous M, Vigod S, Cobigo V, Lunskey Y. Antipsychotic initiation among adults with intellectual and developmental disabilities in Ontario: a population-based cohort study. *BMJ Open.* juill 2019;9(7):e028125.
25. De Kuijper G, Hoekstra P, Visser F, Scholte FA, Penning C, Evenhuis H. Use of antipsychotic drugs in individuals with intellectual disability (ID) in the Netherlands: prevalence and reasons for prescription. *J intellect Disabil Res.* juill 2010;54(7):659-67.
26. Excellence. NifHaC. Challenging behaviour and learning disabilities: prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges (NICE guideline NG11). 2015. 2015.
27. Deb S, Kwok H, Bertelli M, Salvador-Carulla L, Bradley E, Torr J, et al. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry.* oct 2009;8(3):181-6.
28. Duggan L, Brylewski J. Effectiveness of antipsychotic medication in people with intellectual disability and schizophrenia: a systematic review. *J intellect Disabil Res.* avr 1999;43(2):94-104.
29. Frighi V, Stephenson MT, Morovat A, Jolley IE, Trivella M, Dudley CA, et al. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *Br J Psychiatry.* oct 2011;199(4):289-95.
30. Sheehan R, Horsfall L, Strydom A, Osborn D, Walters K, Hassiotis A. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ Open.* août 2017;7(8):e017406.
31. Devapriam J., Anand A., Raju L.B., Bhaumik S. Monitoring for metabolic syndrome in adults with intellectual disability on atypical antipsychotic drugs. *Br J Dev Disabilities.* 2009;55 (Pt 1):3–13. In.

32. Teeluckdharry S, Sharma S, O'Rourke E, Tharian P, Gondalekar A, Nainar F, et al. Monitoring metabolic side effects of atypical antipsychotics in people with an intellectual disability. *J Intellect Disabil.* sept 2013;17(3):223-35.
33. PRISMA-P Group, Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* déc 2015;4(1):1.
34. Chien PF, Khan KS, Siassakos D. Registration of systematic reviews: PROSPERO. *BJOG.* juill 2012;119(8):903-5.
35. Róka ES, Bálint S, Tombor L. Szkizofréniával társuló Turner-szindróma. *OH.* 14 mai 2023;164(19):753-7.
36. Shedlack KJ, Hennen J, Magee C, Cheron DM. Assessing the Utility of Atypical Antipsychotic Medication in Adults With Mild Mental Retardation and Comorbid Psychiatric Disorders. *J Clin Psychiatry.* 15 janv 2005;66(01):52-62.
37. Pull CB. Classification internationale des maladies, dixième révision. Genève Paris Milan Barcelone: OMS Masson; 1993.
38. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *SCHBUL.* nov 2015;41(6):1397-402.
39. Choe YM, Kim SY, Choi IG, Suh GH, Lee DY, Lee BC, et al. Olanzapine-induced Concurrent Tardive Dystonia and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia with Intellectual Disability: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 30 nov 2020;18(4):627-30.
40. Nardello R, Guccione F, Gliubizzi C, Marino A, Capizzi M, Mangano S. Resolution of enuresis with aripiprazole in children with psychiatric disorders: two case reports. *J Med Case Reports.* déc 2021;15(1):209.
41. Shastri M, Alla L, Sabaratnam M. Aripiprazole use in individuals with intellectual disability and psychotic or behavioural disorders: a case series. *J Psychopharmacol.* nov 2006;20(6):863-7.
42. Uvais N, Sreeraj V. Seizure associated with olanzapine. *J Family Med Prim Care.* 2018;7(5):1090.

43. Harner MK, Lichtenstein M, Farrell M, Dietterich TE, Filmyer DM, Bruno LM, et al. Treatment-resistant psychotic symptoms and early-onset dementia: A case report of the 3q29 deletion syndrome. *Schizophrenia Research*. oct 2020;224:195-7.
44. Nawa Y, Kushima I, Aleksic B, Yamamoto M, Kimura H, Banno M, et al. Treatment-resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion: A case series of four patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. juill 2022;76(7):338-9.
45. Phelps R, Tsai A, Hagen A, Pinter J, Smith R, Stein MT. The Curse of the Dolphins: Cognitive Decline and Psychosis. *J Dev Behav Pediatr*. févr 2017;38(1):S16-8.
46. Sagar A, Bishop JR, Tessman DC, Guter S, Martin CL, Cook EH. Co-occurrence of autism, childhood psychosis, and intellectual disability associated with a de novo 3q29 microdeletion. *American J of Med Genetics Pt A*. avr 2013;161(4):845-9.
47. Verhoeven WMA, Egger JIM, Hovens JE, Hoefsloot L. Kallmann syndrome and paranoid schizophrenia: a rare combination. *BMJ Case Reports*. 17 janv 2013;bcr2012007387.
48. Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J, Theisen FM. Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Research*. févr 2005;133(2-3):273-6.
49. Gladston S, Clarke DJ. Clozapine treatment of psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome: benefits and risks. *J intellect Disabil Res*. juill 2005;49(7):567-70.
50. Jagadheesan K, Nizamie SH. Risperidone-Induced Pisa Syndrome. *Aust N Z J Psychiatry*. févr 2002;36(1):144-144.
51. Lally K, Ibrahim N, Kelly M, Gulati G. Brief psychotic episode in a patient with chromosome 2q37 microdeletion syndrome. *BMJ Case Reports*. 27 nov 2017;bcr-2017-221012.
52. Rajagopal G, Graham JG, Haut FFA. Prevention of clozapine-induced granulocytopenia/agranulocytosis with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in an intellectually disabled patient with schizophrenia. *J intellect Disabil Res*. janv 2007;51(1):82-5.
53. Roser P, Kawohl W. Turner syndrome and schizophrenia: A further hint for the role of the X-chromosome in the pathogenesis of schizophrenic disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. mars 2010;11(2-2):239-42.

54. Malik A, Amer AB, Salama M, Haddad B, Alrifai MT, Balwi MA, et al. X-linked ichthyosis associated with psychosis and behavioral abnormalities: a case report. *J Med Case Reports*. déc 2017;11(1):267.
55. Jan MZH, Figgs P, Gallucci G, Bacchus R. COVID-19 Pandemic-Delayed Diagnosis and Treatment of Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome in a Violent Forensics Patient With Intellectual Disability and Treatment-Resistant Schizophrenia. *Cureus* [Internet]. 14 juill 2023 [cité 7 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/127058-covid-19-pandemic-delayed-diagnosis-and-treatment-of-atypical-neuroleptic-malignant-syndrome-in-a-violent-forensics-patient-with-intellectual-disability-and-treatment-resistant-schizophrenia>
56. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*. 14 mai 2008;30(1):67-76.
57. Shea SE. Intellectual Disability (Mental Retardation).
58. Mulle JG. The 3q29 deletion confers >40-fold increase in risk for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. sept 2015;20(9):1028-9.
59. Prior TI, Chue PS, Tibbo P. Investigation of Turner syndrome in schizophrenia. *Am J Med Genet*. 12 juin 2000;96(3):373-8.
60. Finucane BM, Ledbetter DH, Vorstman JA. Diagnostic genetic testing for neurodevelopmental psychiatric disorders: closing the gap between recommendation and clinical implementation. *Current Opinion in Genetics & Development*. juin 2021;68:1-8.
61. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 22 sept 2005;353(12):1209-23.
62. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tanabe A, Inagaki A, et al. Effects of Age and Age of Onset on Prescribed Antipsychotic Dose in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Survey of 1,418 Patients in Japan. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. juill 2008;16(7):584-93.
63. Ahmed Z, Fraser W, Kerr MP, Kiernan C, Emerson E, Robertson J, et al. Reducing antipsychotic medication in people with a learning disability. *Br J Psychiatry*. janv 2000;176(1):42-6.

64. Dondé C, Coulon N, Turbé H, Andre M, Boyer L, Capdevielle D, et al. Clinical and cognitive characteristics of subjects with schizophrenia and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from the multicentric FACE-SZ cross-sectional dataset. *Schizophrenia Research*. févr 2024;264:105-12.
65. Dondé C, Dubertret C, Fond G, Andre M, Berna F, Boyer L, et al. History of learning disorders is associated with worse cognitive and functional outcomes in schizophrenia: results from the multicentric FACE-SZ cross-sectional dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. déc 2023;273(8):1773-83.
66. Millgate E, Hide O, Lawrie SM, Murray RM, MacCabe JH, Kravariti E. Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. janv 2022;52(1):1-13.
67. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of Anticholinergic Load With Impairment of Complex Attention and Memory in Schizophrenia. *AJP*. janv 2004;161(1):116-24.
68. Ward LM, Stanley B, Greenlaw N, Cooper S -A., Pacitti C, Henderson A, et al. Risk of anticholinergic burden in adults with intellectual disabilities: a Scottish retrospective cohort study of  $n = 17\ 220$ . *J intellect Disabil Res*. sept 2021;65(9):813-30.
69. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. févr 2009;8(1):15-22.
70. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*. mars 2013;39(2):306-18.
71. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C, sanitaire Idv. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. p. 4 / Institut de veille sanitaire — Access date: 03.2024  
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/185151/2315077>. 2010. 04.2023.
72. Lecoffre C, Perrine A-L, Blacher J, Olié V. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. . *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;37:710-18 [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/37/\\_37\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/37/_37_1.html).

73. Glocker C, Grohmann R, Burkhardt G, Seifert J, Bleich S, Held T, et al. Antipsychotic drug-induced neutropenia: results from the AMSP drug surveillance program between 1993 and 2016. *J Neural Transm.* févr 2023;130(2):153-63.
74. Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, et al. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *The Lancet Psychiatry.* janv 2024;11(1):27-35.
75. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 4 janv 2018 [cité 7 juin 2024];20(1). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/pcc/neuroleptic-malignant-syndrome>
76. Schneider M, Regente J, Greiner T, Lensky S, Bleich S, Toto S, et al. Neuroleptic malignant syndrome: evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993–2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2020;270(1):23-33.
77. S Stübner 1 , E Rustenbeck, R Grohmann, G Wagner, R Engel, G Neundörfer, H-J Möller, H Hippus, E Rüther. Severe and Uncommon Involuntary Movement Disorders due to Psychotropic Drugs. *Pharmacopsychiatry.* mars 2004;37:54-64.
78. Lee YF. Antipsychotic-Induced Pisa Syndrome: A 2-Year Follow-up Study. *Clin Neuropharm.* mars 2018;41(2):60-3.
79. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology.* mars 1991;41(3):369-369.
80. Martino D, Karnik V, Osland S, Barnes TRE, Pringsheim TM. Movement Disorders Associated With Antipsychotic Medication in People With Schizophrenia: An Overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry.* nov 2018;63(11):730-9.
81. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* oct 2008;193(4):279-88.
82. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A Meta-Analysis of the Risk of Acute Extrapyramidal Symptoms With Intramuscular Antipsychotics for the Treatment of Agitation. *J Clin Psychiatry.* 31 déc 2008;69(12):1869-79.

83. Gray, Gregory E. MD, PhD; Pi, Edmond H. MD. Ethnicity And Medication-Induced Movement Disorders. *Journal of Psychiatric Practice* 4(5):p 259-264, September 1998.
84. Spina E, Sturiale V, Valvo S, Ancione M, Di Rosa AE, Meduri M, et al. Prevalence of acute dystonic reactions associated with neuroleptic treatment with and without anticholinergic prophylaxis: *International Clinical Psychopharmacology*. 1993;8(1):21-4.
85. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Fortnightly review: Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ*. 4 sept 1999;319(7210):623-6.
86. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. oct 2018;17(3):330-40.
87. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of Tardive Dyskinesia With Atypical Versus Conventional Antipsychotic Medications: A Prospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 15 avr 2010;71(04):463-74.
88. O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. juill 2016;31(7):683-93.
89. Patterson-Lomba O, Ayyagari R, Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: a retrospective data analysis. *BMC Neurol*. déc 2019;19(1):174.
90. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *Journal of the Neurological Sciences*. juin 2018;389:21-7.
91. Malfa GL, Lassi S, Bertelli M, Castellani A. Reviewing the use of antipsychotic drugs in people with intellectual disability. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. mars 2006;21(2):73-89.
92. Arnold LE. Clinical Pharmacological Issues in Treating Psychiatric Disorders of Patients with Mental Retardation. *Ann of Clinical Psychiatry*. 1 sept 1993;5(3):189-97.
93. Friedlander R, Lazar S, Klancnik J. Atypical Antipsychotic Use in Treating Adolescents and Young Adults with Developmental Disabilities. *Can J Psychiatry*. oct 2001;46(8):741-5.

94. Hove O. Weight survey on adult persons with mental retardation living in the community. *Research in Developmental Disabilities*. févr 2004;25(1):9-17.
95. Mastebroek M, Naaldenberg J, Lagro-Janssen AL, Van Schroyen Lantman De Valk H. Health information exchange in general practice care for people with intellectual disabilities—A qualitative review of the literature. *Research in Developmental Disabilities*. sept 2014;35(9):1978-87.
96. Addington D, Anderson E, Kelly M, Lesage A, Summerville C. Canadian Practice Guidelines for Comprehensive Community Treatment for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders. *Can J Psychiatry*. sept 2017;62(9):662-72.
97. Iniesta E, Lucas M, Ruiz J, Portela M, Romero-Rodenas P, Tolosa MT, et al. Elegibilidad de pacientes con esquizofrenia ingresados en una unidad de hospitalización psiquiátrica para participar en ensayos clínicos. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. avr 2012;5(2):71-8.
98. Ali A, Hassiotis A. Illness in people with intellectual disabilities. *BMJ*. 15 mars 2008;336(7644):570-1.
99. Ali A, Scior K, Ratti V, Strydom A, King M, Hassiotis A. Discrimination and Other Barriers to Accessing Health Care: Perspectives of Patients with Mild and Moderate Intellectual Disability and Their Carers. Ginsberg SD, éditeur. *PLoS ONE*. 12 août 2013;8(8):e70855.
100. Coustals N, Ménard ML, Cohen D. Aripiprazole in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1 févr 2021;31(1):4-32.
101. Thalayasingam S, Alexander RT, Singh I. The use of clozapine in adults with intellectual disability. *J intellect Disabil Res*. sept 2004;48(6):572-9.
102. Antonacci DJ, De Groot CM. Clozapine Treatment in a Population of Adults With Mental Retardation. *J Clin Psychiatry*. 15 janv 2000;61(1):22-5.
103. Franco MA, Herraiz M, Martínez MJ, Fernández MC, Conde V. [Risperidone in the treatment of psychotic disorders associated with mental retardation]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000;28(4):251-6.
104. Nyunt Tin N, Devapriam J, Bala Raju L, Bhaumik S. Use of Atypical Antipsychotics in People with Intellectual Disability –is It Atypical? *The British Journal of Developmental Disabilities*. juill 2008;54(107):101-11.

105. Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D. Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior. *Psychiatr Q.* juin 2021;92(2):721-33.
106. Unwin GL, Deb S. Efficacy of atypical antipsychotic medication in the management of behaviour problems in children with intellectual disabilities and borderline intelligence: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities.* nov 2011;32(6):2121-33.
107. Singh AN, Matson JL, Hill BD, Pella RD, Cooper CL, Adkins AD. The use of clozapine among individuals with intellectual disability: A review. *Research in Developmental Disabilities.* nov 2010;31(6):1135-41.
108. Griffiths, H., Halder, N. and Chaudhry, N. (2012), « Antipsychotic prescribing in people with intellectual disabilities: a clinical audit », *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*, Vol. 6 No. 4, pp. 215-222.  
<https://doi.org/10.1108/20441281211236661>.
109. Cohen S, Fitzgerald B, Okos A, Khan S, Khan A. Weight, Lipids, Glucose, and Behavioral Measures With Ziprasidone Treatment in a Population With Mental Retardation. *J Clin Psychiatry.* 15 janv 2003;64(1):60-2.
110. Hammock R, Levine WR, Schroeder SR. Brief Report: Effects of Clozapine on Self-Injurious Behavior of Two Risperidone Nonresponders with Mental Retardation.
111. de Kuijper GM, Hoekstra PJ. Physicians' reasons not to discontinue long-term used off-label antipsychotic drugs in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* oct 2017;61(10):899-908.
112. Paton C, Bhatti S, Purandare K, Roy A, Barnes T. Quality of prescribing of antipsychotic medication for people with intellectual disability under the care of UK mental health services: a cross-sectional audit of clinical practice. *BMJ Open.* déc 2016;6(12):e013116.

**ANNEXE A : Article soumis à publication : Antipsychotic medication in people with intellectual disability and schizophrenia: A 25-year updated systematic review and cross-sectional study**

**Title:** Antipsychotic medication in people with intellectual disability and schizophrenia: a 15-year updated systematic review and cross-sectional study

**Authors:**

Elsa **COURTIAL**<sup>1</sup>, elsa.courtial@gmail.com

Arnaud **POUCHON**<sup>1-3</sup>, apouchon@chu-grenoble.fr

Mircea **POLOSAN**<sup>1-3</sup>, mpolosan@chu-grenoble.fr

Clément **DONDÉ**<sup>1-4\*</sup>, clement.donde@univ-grenoble-alpes.fr

**Affiliations:**

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

<sup>2</sup> INSERM, U1216, F-38000 Grenoble, France

<sup>3</sup> Psychiatry Department, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

<sup>4</sup> Psychiatry Department, CH Alpes-Isère, F-38120 Saint-Egrève, France

**\* Corresponding author:**

Clément Dondé, Univ. Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France, clement.donde@univ-grenoble-alpes.fr

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the efficacy of antipsychotic medication for treating individuals with a dual diagnosis of intellectual disability (ID) and schizophrenia.

**Methods:** We systematically reviewed the literature to explore the risks and benefits of antipsychotics for schizophrenia in ID. In addition, a cross-sectional retrospective study on the tolerance profiles of a representative ID and schizophrenia cohort was conducted.

**Results:** From the systematic search, we retained 18 articles detailing information on 24 cases. In almost all cases, the antipsychotic improved positive symptoms. Negative manifestations were also improved, as were challenging behaviors. The most commonly reported side effects were neurological and metabolic manifestations. In the retrospective cross-sectional study, we reported data on 112 participants with comorbid ID and schizophrenia. 103 participants were antipsychotic-treated, of which 39% were on antipsychotic monotherapy. Of these, 35% were in the obesity range, 25% in the hyperglycemic range, and 25% in the dyslipidemia range. The Body Mass Index did not differ between the groups.

**Conclusions:** This study provides an initial evidence base underpinning the efficacy of antipsychotic drugs on schizophrenia in the ID population. Nevertheless, there may be an increased risk of metabolic side effects, hence, close monitoring of blood glucose, lipids, and weight should be implemented when prescribing antipsychotics to this population.

**Key words:** intellectual disability; schizophrenia; antipsychotics; efficacy; safety

### **Conflict of interest:**

Clément Dondé has received travel awards or financial compensation from Lundbeck and Otsuka. Elsa Courtial declares that she has no conflicts of interest pertaining to this *Psychiatric Quarterly* submission.

### **Compliance with ethical standards:**

Funding: This *Psychiatric Quarterly* submission did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

This *Psychiatric Quarterly* submission was approved by the Data Protection Officer and by the local ethic committee of the study center (Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint-Egrève, France; approval number – 2023–01–01).

## INTRODUCTION

People with intellectual disability (ID) have significant lifetime prevalence rates of mental illnesses. These rates range considerably from 32% to 49%, and are dependent upon the diagnostic criteria used, the severity of ID, and the setting in which the diagnosis is delivered (1, 2). This matter is further exacerbated by the fact that the severity of ID increases with the difficulty of diagnosing a specific disorder. For example, in a person with an ID, behavioral abnormalities that could indicate a mental disorder in a person of average intelligence may have different causes. Despite these difficulties, 3.7-5.2% of those with ID are diagnosed with co-occurring schizophrenia (3, 4), which is around 10 times higher than the prevalence of schizophrenia in the whole population.

Antipsychotic medications, the gold-standard treatment for schizophrenia, are the psychotropic drugs most commonly prescribed in individuals with ID (5, 6). However, antipsychotics in this population are mostly used off-label for challenging behaviors (i.e., aggression or self-injury), whether or not they are associated with schizophrenia (7). The prescription rate reaches 27-35% of these individuals using mental health services, and individuals often receive antipsychotics for a long period without review (6, 8). While several guidelines exist (e.g., NICE guidelines, Royal College of Psychiatrists) recommending psychological intervention at the initial treatment, uncertainties have been raised regarding the use of antipsychotics amongst the ID population with schizophrenia, largely because evidence of efficacy in this indication is limited (9-11). A systematic review published in 1999 of the effectiveness of antipsychotic medication in people with ID and schizophrenia found no trial evidence to guide the use of antipsychotic medication in this population (12). Only one relevant randomized trial published back in 1958 was found by the searches (13), but results were only available for two subjects. However, the previous review is now more than 15 years old with its search ending in 1998, new antipsychotic agents have been made available and many new studies have been published.

Numerous reports have raised concerns regarding the detrimental effects of antipsychotic drugs in individuals with ID, including a higher rate of type 2 diabetes in comparison to their antipsychotic-naïve counterparts, as well as movement side effects and hyperprolactinemia requiring active management (14, 15). Moreover, those with ID are less inclined to undergo routine testing and may struggle to accurately identify relevant medical symptoms. This is confirmed by clinical audits showing that less than half of individuals with ID starting an antipsychotic had undergone monitoring of blood glucose, lipids, and body

weight (16, 17). For these reasons, and because these individuals have high rates of comorbid health issues, antipsychotic adverse effects carry a particular and enhanced threat for their health. Although the complications of antipsychotic treatment have been reported in ID cohorts (14, 15), objective data in individuals with comorbid ID and schizophrenia is still lacking.

In this report, we describe an updated systematic review to determine the benefits and risks of antipsychotic medication for treating individuals with a dual diagnosis of ID and schizophrenia, and a cross-sectional retrospective study on the tolerance profiles of a representative ID and schizophrenia cohort, including a comparison between participants on antipsychotics and those who were antipsychotic naive. This can inform how to effectively manage co-occurring schizophrenia in ID, which has been reported to occur in a non-negligible proportion of individuals with ID.

## **METHODS**

### **1. Systematic review**

Recommendations of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) guidelines for systematic reviews were followed (18). The protocol was previously registered at the PROSPERO register (19).

The criteria for inclusion were: (i) studies published in peer-reviewed journals, with article types suitable for inclusion in a systematic review (all except conference posters, reviews, meta-analyses, unpublished studies, opinions, and comments), (ii) participants with an established clinical diagnosis of both ID and schizophrenia or schizo-affective disorder (irrespective of whether the study combined ID participants with schizophrenia or schizo-affective and other disorder, or solely focused on ID participants with schizophrenia or schizo-affective) treated with any antipsychotic medication, (iii) clinical and/or tolerance assessment before and after the onset or modification of antipsychotic treatment. Studies were excluded from the review if patients were diagnosed with “psychotic disorder” or “psychosis” without specifying whether schizophrenia or schizoaffective disorder.

We searched the PubMed and additional databases from January 1999 to April 2024 (Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov) using the following Medical Subject Heading (MeSH) terms from 1998 to March 2024: (schizophr\*[Title/Abstract]) AND ("intellectual disability"[Title/Abstract] OR "intellectual deficiency"[Title/Abstract] OR "mental retardation"[Title/Abstract] OR "mental

disability"[Title/Abstract] OR "mental deficiency"[Title/Abstract] OR "intellectual developmental disorder"[Title/Abstract] OR "developmental disability"[Title/Abstract]) AND (antipsychotic\*[Title/Abstract]).

After excluding duplicate references, two reviewers (E.C., C.D.) independently screened the title, abstract, and keywords of each study identified by the search and applied the inclusion and exclusion criteria. The same procedure was applied to the full-texts of eligible studies. Reference lists in identified studies were also reviewed for additional studies. The literature search is summarized in the flow-chart Fig. 1.

The following data were extracted from the included studies when present: (1) socio-demographics and clinical data (sample size, mean age, gender, diagnosis) (2) antipsychotic data (drug name, dosage, route, other psychotropic medication), (3) efficacy and safety outcomes after the onset or medication of antipsychotic treatment.

## **2. Cross-sectional study**

The observational, retrospective cross-sectional study was approved by the Data Protection Officer and by the local ethic committee of the study center (Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint-Egrève, France; approval number – 2023–01–01). The data was collected retrospectively using the electronic medical records software available at the study center, enabling secure, password-protected, capturing, storage and access to daily clinical and biological information.

All individuals aged above 18 years with a diagnosis of ID and schizophrenia or schizoaffective disorder on regular antipsychotic treatment or antipsychotic naive under the care of the Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint-Egrève, France) were included. Diagnoses were made based on ICD-10 coding. ICD-10 coding and medication status are systematically reported in the study center. Descriptive socio-demographics and clinical data including diagnosis and medication, and the following tolerance outcomes under current antipsychotic treatment were collected: body mass index, lipid profile, sugar levels, and agranulocytosis. Antipsychotic medication dosage was converted into chlorpromazine equivalent doses (CPZ100eq calculated using the minimum effective dose method (20)).

Analyses were performed using R (v4.1.2). The normality of the distributions was investigated with Shapiro-Wilk tests. Comparisons between the antipsychotic-treated and the antipsychotic-naïve groups were performed using paired t-tests and Wilcoxon signed-rank z-tests for normal and non-normal continuous outcomes, respectively. Categorical data was compared with chi-square tests. The level of significance  $\alpha$  was set to 0.05.

## RESULTS

### 1. Systematic review

Out of the 22 references that were reviewed in detail, 18 articles fit the inclusion criteria, detailing information on 24 cases (21-38). Results can be seen in Table 1.

Of the 24 cases described, ages ranged between 11 and 68 years, most were women (14/24). ID was mild in most cases. In 11 (46%) of the participants the ID was associated with a known condition, such as Turner syndrome and other chromosomal abnormalities. Several trials of antipsychotics were required in 12 (50%) of cases before an effective regimen. Last reported treatment included second-generation antipsychotic monotherapy in 22 cases out of 24 (92%) (21, 23-38) – mostly with aripiprazole or clozapine, while a combination of first- and second-generation antipsychotics was prescribed in 2 cases (22, 28).

In almost all cases, the antipsychotic improved positive symptoms (e.g. hallucinations, delusions, disorganization) (21, 22, 24-38). Negative manifestations such as blunted affects, amotivation, poor rapport were also improved in 4 (17%) cases (24, 25, 29, 38), as were challenging behaviors in 6 (25%) cases (22, 23, 25, 28, 29, 38). The most commonly reported side effects were extra-pyramidal manifestations and movement disorders (21, 23, 25, 34), epilepsy (26, 33), and metabolic syndrome (31, 32, 35). Clozapine was specifically associated with the emergence of neuroleptic malignant syndrome and agranulocytosis in 2 cases (22, 36).

### 2. Cross-sectional study

We report data on 112 participants with ID (mean age 47.3 (s.d.= 13.9), 67% men, 33% women). Of these, 91% had ICD-diagnosed schizophrenia and 9% had schizoaffective disorder. A total of 38% of the participants had mild, 42% moderate, 4% severe, 1% profound and 14% unspecified mental retardation. Of the total sample, 11% of the participants had a diagnosis of challenging behavior. All were on one or more psychotropic agents, with a mean of 3.2 drugs per participant. In total, 103 (92%) were on antipsychotics and 9 (8%) were antipsychotic-naïve, 25% were on antidepressants, 28.3% on anti-epileptics, and 1% on lithium. 36% were on benzodiazepines and 6% on non-benzodiazepine hypnotics (generally ‘as required’ rather than regularly), 36% were on anticholinergics.

Of the 103 antipsychotic-treated participants, 31% were on cyamemazine, 24% on zuclopenthixol, 24% on loxapine, 15% on risperidone, 14% on clozapine, 12% on aripiprazole, 12% on olanzapine, 11% on quetiapine, 10% on haloperidol, 6% on levomepromazine, 3% on tiapride, 2% on chlorpromazine, 1% on amisulpride. Of these, 42% were on long-acting

injectable antipsychotics. In majority 43% were on two antipsychotics, 39% were on one antipsychotic alone, 17% on three and 1% on four. The median daily chlorpromazine equivalent dose was 608 mg (range 30–2521).

In the whole group, the mean BMI was 27.4 (s.d.= 6.6), including 26% participants in the overweight range (25-30) and 35% in the obesity range (>30), with similar values in the group treated with antipsychotics. When comparing the antipsychotic-naïve and antipsychotic-treated groups, BMI did not differ between the groups (26.9 (s.d.= 5.3) v. 28.0 (s.d.= 6.6),  $P = 0.905$ ). The mean level of sugar was 5.4 mmol/l (s.d.= 1.6), including 25% of participants in the hyperglycemic range (> 5.5 mmol/l). Regarding lipid profile, mean level of LDL cholesterol was 5.4 mmol/l (s.d.= 1.9) and triglyceride was 6.7 mmol/l (s.d.= 3.5), including 25% of participants in the dyslipidemia range (LDL cholesterol > 8.8 mmol/l or triglycerides > 9.4 mmol/l). No agranulocytosis was reported. Between-group comparisons of biological parameters could not be conducted because of a lack of data in the antipsychotic-naïve group. Results are detailed in Table 2.

## **DISCUSSION**

In this study, we updated a systematic review of the efficacy and safety of antipsychotics in 24 individual cases of comorbid ID and schizophrenia. We also reported a large cross-sectional retrospective cohort of 104 of these individuals treated with antipsychotics.

### **Efficacy**

Although we must accept a degree of selection bias, a favorable rate of improvement of both psychotic and other schizophrenia symptoms was reported across the reviewed case reports. While antipsychotics is mainly prescribed for challenging behavior in individuals with ID (7), this argues for the efficacy of these agents on schizophrenia manifestations as well in this population.

### **Prescription patterns**

In the antipsychotic-treated group of the cross-sectional study, antipsychotic polypharmacy was the majority (61% of people) and doses were generally high, both compared with schizophrenia alone (39, 40) and with previous studies in people with ID (with or without schizophrenia) (14, 41), in which the mean chlorpromazine equivalent dosages were more than two times lower than the median 608 mg (range 30–2521) found in our study. This median corroborates the results of large cohorts of individuals with both schizophrenia and learning disability or attention-deficit/hyperactivity disorder (42, 43), indicating higher antipsychotic

doses used in schizophrenia when comorbid with a neurodevelopmental disorder. Almost half of the participants of the cross-sectional study were on first-generation antipsychotics, which deviates from the recommendation of the use of second-generation antipsychotics as a first-line treatment for schizophrenia. This can be explained by high rates of treatment-resistant schizophrenia in this group according to the possibility that the neurobiological mechanisms of treatment-resistance have a neurodevelopmental origin (44). Another explanation is that the time of initiation of the antipsychotic took place before the advent of second-generation agents in some individuals, with no reconsideration afterward.

Notably, an important proportion (36%) of patients treated with antipsychotics in the retrospective cohort study were on anticholinergics. Given the demonstrated association of anticholinergic load with impairment of cognitive abilities in schizophrenia and the higher risk of anticholinergic burden in people with ID, this result raises concern about the risk of cognitive worsening in people with comorbid ID and schizophrenia (45, 46).

### **Safety of antipsychotics**

In the cross-sectional cohort study, comparisons of the antipsychotic-treated group with the general population showed that BMI, glucose and lipid parameters abnormalities were highly prevalent, obesity was two times higher (30% vs. 15%) and hyperglycemia was four times higher (25% vs. 6%) in participants with ID and schizophrenia treated with antipsychotics than in the general population. This corroborates findings in individuals with schizophrenia alone, in which metabolic abnormalities are highly prevalent (47, 48). Nevertheless, the level of dyslipidemia in the group treated with antipsychotics was on average the same to the general population (49, 50) and indices of obesity were not significantly different between the antipsychotic-treated and the antipsychotic-naive individuals. The absence of effect on obesity of lipid profiles in our study could be due, in part, to the relatively small number of participants taking antipsychotic agents with the highest potential metabolic impact, such as clozapine and olanzapine. However, our results must be interpreted with caution due to the lack of direct comparison with a matched sample of healthy controls and missing data on safety. The latter point is consistent with the lack of systematic monitoring of blood parameters in individuals with ID (16, 17).

### **Strengths and limitations**

This study combines the first systematic review in 15 years and the first cohort study that specifically examines the efficacy and safety of antipsychotics in individuals with ID and

schizophrenia. However, since the previous systematic review in 1999 (12), no trial-based evidence for the effectiveness, or ineffectiveness, of any antipsychotic medication for those with ID and schizophrenia have been found by our systematic review. Clinicians will need to continue basing their practices on individual experience and results from case reports and series until stronger evidence becomes available.

Our cohort study is likely to have mirrored routine clinical practice because it was broadly inclusive, and open to all patients receiving psychiatric care in a single psychiatric hospital between the ages of 18 and 80. However, despite being a large cohort study compared with others in this population, no objective measures of the clinical efficacy and tolerance (e.g., neurological events) of antipsychotics were available. In addition, our sample size was not large enough to allow a robust comparison of biological markers of safety between the antipsychotic-treated and the antipsychotic-naive group.

## **CONCLUSION**

In summary, this study provides an initial evidence base underpinning the efficacy of antipsychotic drugs on schizophrenia in the ID population. Nevertheless, there may be an increased risk of metabolic side effects, hence close monitoring of blood glucose, lipids, and weight should be implemented when prescribing antipsychotics to this population.

Clinicians need to pursue their efforts and use these results to ensure that both caregivers and care recipients understand the rationale behind treatment decisions, as the absence of empirical evidence may make it more difficult to convince a caregiver to deliver medication and a patient to take it. Randomized controlled trials examining the effectiveness and safety of antipsychotic treatment in individuals with ID and schizophrenia are urgently needed. Due to the small number of patients with both conditions, these trials would need to be multicenter. Short- and long-term effects and acceptability should also be investigated.

## REFERENCES

1. Hughes-McCormack LA, Rydzewska E, Henderson A, MacIntyre C, Rintoul J, Cooper SA. Prevalence of mental health conditions and relationship with general health in a whole-country population of people with intellectual disabilities compared with the general population. *BJPsych Open*. 2017;3(5):243-8. doi:10.1192/bjpo.bp.117.005462
2. Morgan VA, Leonard H, Bourke J, Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):364-72. doi:10.1192/bjp.bp.107.044461
3. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399(10323):473-86. doi:10.1016/S0140-6736(21)01730-X
4. 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. doi:10.1192/bjp.bp.106.022483
5. Garcia-Dominguez L, Navas P, Verdugo MA, Arias VB, Gomez LE. Psychotropic drugs intake in people aging with intellectual disability: Prevalence and predictors. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2022;35(5):1109-18. doi:10.1111/jar.12996
6. Song M, Rubin BS, Ha JW, Ware RS, Doan TN, Harley D. Use of psychotropic medications in adults with intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2023;57(5):661-74. doi:10.1177/00048674221149864
7. Sheehan R, Hassiotis A. Reduction or discontinuation of antipsychotics for challenging behaviour in adults with intellectual disability: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(3):238-56. doi:10.1016/S2215-0366(16)30191-2
8. Gomes T, Khuu W, Tadrous M, Vigod S, Cobigo V, Lunskey Y. Antipsychotic initiation among adults with intellectual and developmental disabilities in Ontario: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028125. doi:10.1136/bmjopen-2018-028125
9. Deb S, Kwok H, Bertelli M, Salvador-Carulla L, Bradley E, Torr J, et al. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry*. 2009;8(3):181-6. doi:10.1002/j.2051-5545.2009.tb00248.x

10. Excellence. NifHaC. Challenging behaviour and learning disabilities: prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges (NICE guideline NG11). 2015.
11. Psychiatrists RCo. Psychotropic drug prescribing for people with intellectual disability, mental health problems and/or behaviours that challenge: practice guidelines. Royal College of Psychiatrists: London. 2016.
12. Duggan L, Brylewski J. Effectiveness of antipsychotic medication in people with intellectual disability and schizophrenia: a systematic review. *J Intellect Disabil Res.* 1999;43 ( Pt 2):94-104. doi:10.1046/j.1365-2788.1999.00181.x
13. Foote ES. Combined chlorpromazine and reserpine in the treatment of chronic psychotics. *J Ment Sci.* 1958;104(434):201-5. doi:10.1192/bjp.104.434.201
14. Frighi V, Stephenson MT, Morovat A, Jolley IE, Trivella M, Dudley CA, et al. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *Br J Psychiatry.* 2011;199(4):289-95. doi:10.1192/bjp.bp.110.085670
15. Sheehan R, Horsfall L, Strydom A, Osborn D, Walters K, Hassiotis A. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(8):e017406. doi:10.1136/bmjopen-2017-017406
16. Devapriam J., Anand A., Raju L.B., Bhaumik S. Monitoring for metabolic syndrome in adults with intellectual disability on atypical antipsychotic drugs. *Br J Dev Disabilities.* 2009;55 (Pt 1):3–13.
17. Teeluckdharry S, Sharma S, O'Rourke E, Tharian P, Gondalekar A, Nainar F, et al. Monitoring metabolic side effects of atypical antipsychotics in people with an intellectual disability. *J Intellect Disabil.* 2013;17(3):223-35. doi:10.1177/1744629513495261
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
19. Chien PF, Khan KS, Siassakos D. Registration of systematic reviews: PROSPERO. *BJOG.* 2012;119(8):903-5. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03242.x

20. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull.* 2015;41(6):1397-402. doi:10.1093/schbul/sbv037
21. Choe YM, Kim SY, Choi IG, Suh GH, Lee DY, Lee BC, et al. Olanzapine-induced Concurrent Tardive Dystonia and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia with Intellectual Disability: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(4):627-30. doi:10.9758/cpn.2020.18.4.627
22. Jan MZH, Figgs P, Gallucci G, Bacchus R. COVID-19 Pandemic-Delayed Diagnosis and Treatment of Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome in a Violent Forensics Patient With Intellectual Disability and Treatment-Resistant Schizophrenia. *Cureus.* 2023;15(7):e41866. doi:10.7759/cureus.41866
23. Nardello R, Guccione F, Gliubizzi C, Marino A, Capizzi M, Mangano S. Resolution of enuresis with aripiprazole in children with psychiatric disorders: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):209. doi:10.1186/s13256-021-02691-y
24. Roka ES, Balint S, Tombor L. [A case of Turner syndrome associated with schizophrenia]. *Orv Hetil.* 2023;164(19):753-7. doi:10.1556/650.2023.32764
25. Shastri M, Alla L, Sabaratnam M. Aripiprazole use in individuals with intellectual disability and psychotic or behavioural disorders: a case series. *J Psychopharmacol.* 2006;20(6):863-7. doi:10.1177/0269881106067765
26. Uvais NA, Sreeraj VS. Seizure associated with olanzapine. *J Family Med Prim Care.* 2018;7(5):1090-2. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc\_405\_16
27. Harner MK, Lichtenstein M, Farrell M, Dietterich TE, Filmyer DM, Bruno LM, et al. Treatment-resistant psychotic symptoms and early-onset dementia: A case report of the 3q29 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2020;224:195-7. doi:10.1016/j.schres.2020.08.012
28. Nawa Y, Kushima I, Aleksic B, Yamamoto M, Kimura H, Banno M, et al. Treatment-resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion: A case series of four patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;76(7):338-9. doi:10.1111/pcn.13361
29. Phelps R, Tsai A, Hagen A, Pinter J, Smith R, Stein MT. The Curse of the Dolphins: Cognitive Decline and Psychosis. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38 Suppl 1:S16-S8. doi:10.1097/DBP.0000000000000302

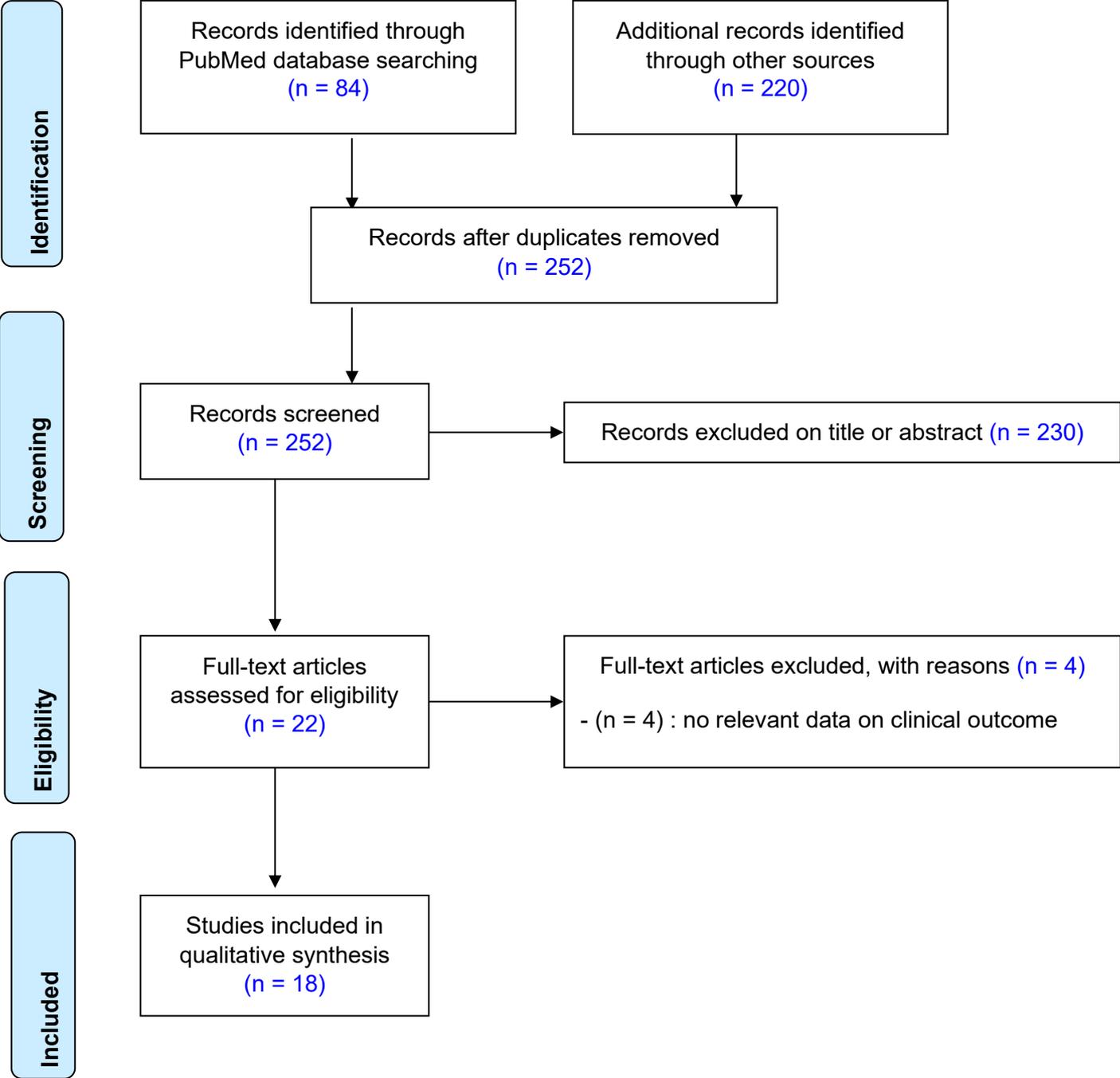
30. Sagar A, Bishop JR, Tessman DC, Guter S, Martin CL, Cook EH. Co-occurrence of autism, childhood psychosis, and intellectual disability associated with a de novo 3q29 microdeletion. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(4):845-9. doi:10.1002/ajmg.a.35754
31. Verhoeven WM, Egger JI, Hovens JE, Hoefsloot L. Kallmann syndrome and paranoid schizophrenia: a rare combination. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. doi:10.1136/bcr-2012-007387
32. Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J, Theisen FM. Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res*. 2005;133(2-3):273-6. doi:10.1016/j.psychres.2004.02.018
33. Gladston S, Clarke DJ. Clozapine treatment of psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome: benefits and risks. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(Pt 7):567-70. doi:10.1111/j.1365-2788.2005.00708.x
34. Jagadheesan K, Nizamie SH. Risperidone-induced Pisa syndrome. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36(1):144. doi:10.1046/j.1440-1614.2002.0988g.x
35. Lally K, Ibrahim N, Kelly M, Gulati G. Brief psychotic episode in a patient with chromosome 2q37 microdeletion syndrome. *BMJ Case Rep*. 2017;2017. doi:10.1136/bcr-2017-221012
36. Rajagopal G, Graham JG, Haut FF. Prevention of clozapine-induced granulocytopenia/agranulocytosis with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in an intellectually disabled patient with schizophrenia. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt 1):82-5. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00865.x
37. Roser P, Kawohl W. Turner syndrome and schizophrenia: a further hint for the role of the X-chromosome in the pathogenesis of schizophrenic disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):239-42. doi:10.3109/15622970701599060
38. Malik A, Amer AB, Salama M, Haddad B, Alrifai MT, Balwi MA, et al. X-linked ichthyosis associated with psychosis and behavioral abnormalities: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):267. doi:10.1186/s13256-017-1420-2
39. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23. doi:10.1056/NEJMoa051688

40. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tanabe A, Inagaki A, et al. Effects of age and age of onset on prescribed antipsychotic dose in schizophrenia spectrum disorders: a survey of 1,418 patients in Japan. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(7):584-93. doi:10.1097/JGP.0b013e318172b42d
41. Ahmed Z, Fraser W, Kerr MP, Kiernan C, Emerson E, Robertson J, et al. Reducing antipsychotic medication in people with a learning disability. *Br J Psychiatry*. 2000;176:42-6. doi:10.1192/bjp.176.1.42
42. Donde C, Coulon N, Turbe H, Andre M, Boyer L, Capdevielle D, et al. Clinical and cognitive characteristics of subjects with schizophrenia and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from the multicentric FACE-SZ cross-sectional dataset. *Schizophr Res*. 2024;264:105-12. doi:10.1016/j.schres.2023.12.010
43. Donde C, Dubertret C, Fond G, Andre M, Berna F, Boyer L, et al. History of learning disorders is associated with worse cognitive and functional outcomes in schizophrenia: results from the multicentric FACE-SZ cross-sectional dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(8):1773-83. doi:10.1007/s00406-022-01544-z
44. Millgate E, Hide O, Lawrie SM, Murray RM, MacCabe JH, Kravariti E. Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2022;52(1):1-13. doi:10.1017/S0033291721004128
45. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):116-24. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.116
46. Ward LM, Stanley B, Greenlaw N, Cooper SA, Pacitti C, Henderson A, et al. Risk of anticholinergic burden in adults with intellectual disabilities: a Scottish retrospective cohort study of n = 17 220. *J Intellect Disabil Res*. 2021;65(9):813-30. doi:10.1111/jir.12861
47. de Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009;8(1):15-22. doi:10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x

48. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013;39(2):306-18.  
doi:10.1093/schbul/sbr148
49. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C, sanitaire Idv. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. p. 4 / Institut de veille sanitaire — Access date: 03.2024  
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/185151/2315077>. 2010. 04.2023.
50. Lecoffre C, Perrine A-L, Blacher J, Olié V. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. . *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;37:710-18 [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/37/\\_37\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/37/_37_1.html).

**FIGURE CAPTION**

**Figure 1:** Flow Diagram of antipsychotic treatment in patients with intellectual disability and schizophrenia studies' selection process.



Study	Sample			Antipsychotic		Efficacy (improved outcomes)	Side effect
	diagnosis	age	sex	drug	dosage		
Choe 2020	schizophrenia ID (moderate)	19	F	olanzapine	20 mg/d	auditory hallucinations, delusions	dystonia, at 1 year: tardive dyskinesia
				clozapine clonazepam	300 mg/d 1 mg/d	NA	no side effect
Gladston 2005	schizoaffective disorder ID (Mild, 22q11.2 deletion)	32	M	chlorpromazine trifluoperazine flupentixol	300 mg/d 60 mg/d 100 mg/14d	no efficacy on grandiosity and passivity experiences	NA
				flupentixol sertraline chlorpromazine	200 mg/d 50 mg/d 300 mg/d	no efficacy on delusions (mysticism, reference), hallucinations (auditory verbal), passivity experiences	NA
				chlorpromazine haloperidol decanoate	800 mg/d 100 mg/14d	no efficacy on aggressiveness	NA
				olanzapine	20 mg/d	no efficacy	NA
Harner 2020	schizophrenia (early-onset and treatment-resistant) ID (Mild to moderate, 3q29 deletion)	57	F	fluphenazine decanoate	NA	disorganized thinking, disorganized behavior	NA
				perphenazine risperidone	NA NA	no efficacy	NA
				haloperidol haloperidol decanoas	25 mg/d 200 mg/ week	at 6 weeks: no efficacy	NA
				olanzapine	NA	no efficacy	NA
				aripiprazole	NA	no efficacy	NA
				clozapine	450 mg/d	auditory hallucinations, delusions	NA
Jagadheesan 2002	schizophrenia ID (Mild)	24	F	risperidone	2 mg/d	at 2 weeks: aggression, delusions (persecutory, reference), hallucinations (auditory), irritable affect, odd behavior (inappropriate laughter), suspiciousness	body tilting, tremors, cogwheel rigidity (treated with trihexyphenidyl 6 mg/d)
				olanzapine	5 mg/d	sustained efficacy	no side effect
Jan 2023	schizophrenia (treatment-resistant) ID	36	M	risperidone	NA	NA	cytolysis, rhabdomyolysis (treated with bromocriptine)
				haloperidol decanoas, haloperidol, olanzapine,	200 mg/28d 15 mg/d 5 mg/d 12.5 mg/d	aggressiveness, hallucinations (auditory)	at 7 days after clozapine initiation: neuroleptic malignant syndrome

				clozapine	275 mg/d		
Lally 2017	schizophreniform disorder ID (moderate, 2q37 microdeletion)	21	F	risperidone	2 mg/d	at 2 weeks: anorexia, delusion (persecutory, nihilism), flight of ideas, hallucinations (visual), mood swings, odd behavior, pressured speech, self-injury, sleep disorder, soliloquy	weight gain, treated with aripiprazole 2.5 mg/d
Malik 2017	schizophrenia ID (mild, X-linked ichthyosis) ADHD, ASD)	11	M	olanzapine carbamazepine	15 mg/d 100 mg/d	at 2 weeks and 1 year: agitation, aggressiveness, delusions (persecutory), hallucinations (visual), insomnia, odd behavior), self-injury, social withdrawal, soliloquy, suspiciousness	NA
Nardello 2021	schizophrenia (early-onset) ID	11	M	risperidone oxcarbazepine	1.5 mg/d 750 mg/d	NA	enuresia, tremor
				aripiprazole oxcarbazepine	15 mg/d 750 mg/d	aggressiveness, self-injury	no side effect
Nawa 2022	schizophrenia (treatment-resistant) ID (Mild, 3q29 deletion)	46 30 55	M F F	aripiprazole, haloperidol, levomepromazine, valproate, zotepine,	NA	no efficacy	NA
				clozapine	450 mg/d	aggressiveness, delusions (persecutory), hallucinations (auditory)	NA
				chlorpromazine, quetiapine, paliperidone, valproate	NA	no efficacy	NA
Phelps 2017	schizophrenia ID (mild, 14q13 deletion)	11	F	risperidone	NA	agitation, aggressiveness, anorexia, blunted affects, carelessness, hallucinations (auditory, visual), pacing, poor rapport, sleep disorders	
Rajagopal 2007	schizophrenia ID (Mild)	22	M	amisulpride	600 mg/d	no efficacy on hallucinations (auditory)	NA
				clozapine	NA	hallucinations (auditory), daily functioning	agranulocytosis (treated with lithium 200 mg/d and two G-CSF injections)
Róka 2023	schizophrenia ID (Mild, Turner syndrome)	31	F	risperidone	2 mg/d	NA	sedation, decreased, attention, decreased motivation
				aripiprazole	NA	at 10 months: alogia, anger bursts, anxiety, blunted affects, daily functioning, hallucinations (auditory verbal), persecutory delusions, poor rapport, poverty of speech	no side effect

Roser 2010	schizophrenia ID (Mild, Turner syndrome)	41	F	quetiapine	600 mg/d	hallucinations (auditory, visual), delusions (persecutory)	NA
Sagar 2013	schizophrenia (very early-onset) ID (Mild, 3q29 deletion)	16	F	loxapine	16% of the maximum recommended dose	hallucinations (auditory, visual)	NA
Shastri 2006	schizophrenia ID	18	F	amisulpride	200 mg/d	NA	dystonia (treated with procyclidine 5 mg)
				risperidone	1 mg/d	no efficacy	dystonia, galactorrhea
				aripiprazole	15 mg/d	at 6 months : blunted affects, daily functioning, poor rapport, school refusal, soliloquy	at 4 months : tremor
		68	M	risperidone fluoxetine	8 mg/d 20 mg/d	NA	tremor, akathisia, tardive dyskinesia, hyperprolactinemia
				aripiprazole fluoxetine	15 mg/d 20 mg/d	hallucinations (auditory verbal), poor rapport	no side effect
		49	M	trifluoperazine	10 mg/d	NA	extra-pyramidal syndrome
				chlorpromazine	200 mg/d	NA	weight gain
				aripiprazole	20 mg/d	aggressiveness amotivation, anergia, anhedonia, anxiety, auditory verbal hallucinations, delusions, persecutory poor rapport, poverty of speech, social withdrawal	NA
		49	M	olanzapine	20 mg/d	NA	hyperglycemia
				risperidone	6 mg/d	NA	erectile dysfunction
				zuclopenthixol decanoate	400 mg/14d	auditory verbal hallucinations, persecutory delusions, visual hallucinations	extra-pyramidal syndrome, sexual dysfunction
				aripiprazole	30 mg/d	auditory verbal hallucinations, persecutory delusions, visual hallucinations	no side effect
Uvais 2018	schizophrenia ID (Mild)	23	F	olanzapine fluoxetine	20 mg/d 20 mg/d	positive symptoms	epilepsia
Verhoeven 2013	schizophrenia ID (Kallman syndrome) ADHD	27	M	risperidone	3 mg/d	no efficacy	metabolic syndrome
				aripiprazole	15 mg/d	delusions (persecutory), hallucinations (auditory)	NA
Wehmeier 2004	schizophrenia ID	20	F	clozapine	300 mg/d	NA	weight gain
		20	F	clozapine	300 mg/d	At 16 weeks: delusions (persecutory)	weight gain

**Table 1:** Case studies included in the systematic review. ID = intellectual deficiency, G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor, NA = not available.

	Total ID and schizophrenia group (n = 112)	On antipsychotics (n = 103)	Antipsychotic naïve (n = 9)
Age, years: mean $\pm$ s.d.	47.31 $\pm$ 13.9	47.4 $\pm$ 14.1	45.7 $\pm$ 12.9
Gender, %			
Men	63%	62%	67%
Women	37%	38%	33%
Diagnosis ID, %			
Mild	38%	35%	67%
Moderate	42%	47%	11%
Severe	4%	4%	0%
Profound	1%	1%	11%
Unspecified	14%	13%	11%
Diagnosis, %			
Schizophrenia	91%	90%	100%
Schizoaffective disorder	9%	10%	0%
Second-generation antipsychotics, %			
aripiprazole		12% (n = 12)	
clozapine		14% (n = 14)	
loxapine		24% (n = 25)	
quetiapine		11% (n = 11)	
risperidone		15% (n = 15)	
olanzapine		12% (n = 12)	
First-generation antipsychotics, %			
amisulpride		1% (n = 1)	
chlorpromazine		2% (n = 2)	
cyamemazine		31% (n = 32)	
haloperidol		10% (n = 10)	
levomepromazine		6% (n = 6)	
tiapride		3% (n = 3)	
zuclopenthixol		24% (n = 25)	
Long-acting injectable antipsychotics, %		42% (n = 43)	
Chlorpromazine eq. dose (mediane, mg)		608	
Anticholinergic		36% (n = 37)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> : mean (s.d.)	27.4 $\pm$ 6.6 (n = 68)	28.0 $\pm$ 6.6 (n = 65)	26.9 $\pm$ 5.3 (n = 3)
Plasma glucose, mmol/l: mean (s.d.)	5.5 $\pm$ 1.6 (n = 40)	1.0 $\pm$ 0.3 (n = 39)	0.81 (n = 1)
LDL cholesterol, mmol/l: mean (s.d.)	5.4 $\pm$ 1.9 (n = 42)	1.0 $\pm$ 0.3 (n = 41)	0.95 (n = 1)
Triglycerides, mmol/l: mean (s.d.)	6.7 $\pm$ 3.5 (n = 41)	1.2 $\pm$ 0.7 (n = 40)	1.02 (n = 1)

**Table 2:** Clinical and biochemical characteristics of intellectual disability and schizophrenia group included in the retrospective cross-sectional cohort.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”