



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Archive ouverte UNIGE

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Evaluation et systématisation des pratiques de prescription
médicamenteuse chez les adultes avec déficience intellectuelle

Lonchamp, Sophie

How to cite

LONCHAMPT, Sophie. Evaluation et systématisation des pratiques de prescription médicamenteuse chez les adultes avec déficience intellectuelle. 2021. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:157393

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch//unige:157393>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:157393](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:157393)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Section des sciences pharmaceutiques
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Service de spécialités psychiatriques
Hôpitaux Universitaires de Genève

Professeur J. Desmeules
Professeure M. Besson
Docteur M. Kosel

Evaluation et systématisation des pratiques de prescription médicamenteuse chez les adultes avec déficience intellectuelle

THÈSE

Présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
Pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

Par
Sophie LONCHAMPT
de
Vienne (Autriche)

Thèse n° 5604

GENÈVE
2021



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**DOCTORAT ÈS SCIENCES, MENTION SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

Thèse de Madame Sophie LONCHAMPT

intitulée :

**«Evaluation et systématisation des pratiques de prescription
médicamenteuse chez les adultes avec déficience intellectuelle»**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur J. DESMEULES, professeur ordinaire et directeur de thèse (Département d'anesthésiologie, pharmacologie et soins intensifs, Faculté de médecine), Monsieur M. KOSEL, docteur et codirecteur de thèse (Département de psychiatrie, Faculté de médecine), Madame M. BESSON, professeure assistante et codirectrice de thèse (Unité de psychopharmacologie clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève), Monsieur C.B. EAP, professeur (Unité de pharmacogénétique et psychopharmacologie clinique, Hôpital de Cery, Prilly, Suisse), Monsieur P. BONNABRY, professeur associé (Section des sciences pharmaceutiques), Madame G. PICKERING, professeure (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre d'investigation clinique Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 octobre 2021

Thèse - 5604 -

Le Doyen

Table des matières

1.	Introduction.....	7
1.1	La déficience intellectuelle.....	7
1.1.1	Etiologies	8
1.1.2	Comorbidités somatiques	9
1.1.3	Comorbidités psychiatriques.....	11
1.1.4	Etat des lieux : prise en soins de l'individu atteint de déficience intellectuelle avec besoins complexes dans le canton de Genève.....	16
1.2	Problèmes de prescription	18
1.3	Buts et objectifs de la thèse	24
2.	Revue de la littérature.....	25
2.1	Revue de la littérature sur les troubles gastro-intestinaux.....	26
2.2	Revue de la littérature sur les troubles du sommeil	28
2.3	Revue de la littérature sur la prise en charge de la douleur	29
3.	Etude observationnelle	41
3.1	Evaluation des pratiques de prescription en milieu hospitalier.....	49
3.2	Prise en charge et surveillance des effets indésirables des	60
	psychotropes : l'exemple du syndrome métabolique et l'exemple de l'intervalle QT	60
3.2.1	Prise de poids et syndrome métabolique.....	60
3.2.2	Prolongation de l'intervalle QT	62
4.	Développement d'un outil d'aide à la prescription et deprescription (TOP-ID)	64
4.1	Développement d'un outil d'aide à la prescription et à la deprescription avec une méthode Delphi	64
4.2	Les algorithmes de l'outil	79
4.2.1	La douleur.....	79
4.2.2	Les troubles du sommeil	81
4.2.3	Les troubles gastro-intestinaux.....	84
4.2.4	Les troubles du comportement.....	88
4.2.5	La deprescription.....	92
5.	Conclusions et perspectives	95
	Remerciements	97
	Liste des rapports scientifiques.....	97
	Références.....	99
	Annexe : Outil TOP-ID.....	111

Abréviations

AINS Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

CYP Cytochromes P450

DI Déficience intellectuelle

EI Effets indésirables

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève

IADI Individu atteint de DI / Individus atteints de DI

IMC Infirmité motrice cérébrale

IPP Inhibiteur de la pompe à protons

ISRS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

PPI Prescription potentiellement inappropriée

QI Quotient Intellectuel

RGO Reflux gastro-œsophagien

TdP Torsade de pointes

TSA Trouble du spectre de l'autisme

UPDM Unité de psychiatrie du développement mental des HUG

Résumé de la thèse

Les individus atteints de déficience intellectuelle (DI) représentent 1-2% de la population mondiale. La DI est un trouble neurodéveloppemental affectant les capacités d'apprentissage, la communication, le raisonnement et donc les compétences d'interaction sociale et de la vie quotidienne. L'atteinte peut être légère, permettant à un individu de vivre de manière largement indépendante avec un soutien limité, ou profonde, nécessitant une surveillance presque constante pour des individus non-verbaux avec des compétences très limités.

La population DI reste peu étudiée et peu de recherches sont faites dans le domaine de la prescription médicamenteuse. En effet, il n'y a pas de traitement pharmacologique du trouble de base. Cependant, les individus atteints de DI souffrent aussi souvent de nombreuses comorbidités somatiques et psychiatriques qui peuvent conduire à ou accentuer des troubles du comportement, surtout chez les individus avec un handicap sévère à profond. Ces personnes sont donc aussi souvent polymédiquées, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables.

La présente thèse a pour but d'évaluer et d'améliorer les pratiques de prescription chez les adultes atteints de DI. Elle a été divisée en trois parties : une revue exhaustive de la littérature, une étude observationnelle visant à évaluer les pratiques de prescription dans une population d'adultes atteints de DI en milieu hospitalier, et le développement d'un outil d'aide à la prescription et à la déprescription.

La revue de la littérature s'est concentrée sur quatre situations cliniques fréquentes posant souvent des difficultés de prise en soins : la douleur, les troubles du sommeil, les troubles gastro-intestinaux et les troubles du comportement. Cette revue de la littérature nous a permis de mieux comprendre l'origine de ces troubles, les démarches diagnostiques et d'évaluation, ainsi que les éventuelles propositions de prise en charge. Elle a ensuite servi de base à l'élaboration de l'outil d'aide à la prescription et à la déprescription.

L'étude observationnelle prospective avait pour but d'évaluer les pratiques de prescription, et plus particulièrement la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et de la polymédication, dans une unité hospitalière pour adultes atteints de DI. Pendant les 10 mois d'étude, 20 hospitalisations ont été documentées. Cent-quatorze PPI ont été enregistrés, avec une moyenne de 5,7 PPI par hospitalisation. De plus, 100% des sujets étaient polymédiqués (5 médicaments ou plus prescrits simultanément).

Partant de ce constat, nous avons développé un outil d'aide à la prescription et à la déprescription, TOP-ID (Tool to Optimize Prescription in Adults with Intellectual Disability). Son but est de systématiser et d'améliorer les pratiques de prescription pour la population DI. Il permet d'optimiser la sécurité et l'efficacité des prescriptions médicamenteuses, de réduire ou d'arrêter les traitements inappropriés et de documenter l'ensemble du processus de prescription. L'outil est composé de quatre guides de prescription (douleur, troubles du sommeil, troubles gastro-intestinaux et troubles du comportement) et d'un guide de déprescription. Il a été développé sur la base de la revue de la littérature, sur des réflexions pharmacologiques et sur l'expérience clinique du groupe de recherche. Il a ensuite été validé par des experts internationaux par le biais d'une méthode Delphi.

Afin de faciliter l'usage de TOP-ID en clinique, une version informatique a été développée. L'outil sera mis en pratique à l'Unité de psychiatrie du développement mental (UPDM) des HUG et une étude observationnelle permettra d'évaluer son efficacité et sa facilité d'utilisation.

Abstract (en anglais)

Individuals with intellectual disabilities (ID) represent 1-2% of the world's population. ID is a neurodevelopmental disorder affecting learning, communication, reasoning, social and daily living skills. The impairment may be mild, allowing an individual to live largely independently with limited support, or profound, requiring almost constant supervision in the case of non-verbal individuals with very limited skills. The ID population remains poorly studied and little research is done in the area of drug prescription. However, individuals with ID often suffer from numerous somatic and psychiatric co-morbidities and are often polymedicated, which increases the risk of drug interactions and adverse effects.

The aim of this thesis was to evaluate and improve prescribing practices in adults with ID. The work has been divided into three parts: an exhaustive review of the literature, an observational study to assess prescribing practices in that population, and the development of a tool to assist in prescribing and deprescribing.

The literature review focused on four medical areas: pain, sleep disorders, gastrointestinal disorders and challenging behaviour. These areas were selected for their prevalence in the ID population and because they are frequently associated with prescribing issues. This literature review allowed us to better understand the origin of these disorders, their assessment as well as their management. It also served as a basis for the development of the prescription/description tool.

The aim of the prospective observational study was to evaluate prescribing practices, and more specifically the prevalence of potentially inappropriate prescriptions and polymedication in a hospital unit for adults with ID. During the 10-month study, 20 hospital admissions were documented. This study revealed 114 inappropriate prescriptions in total, representing 52% of all prescriptions, with an average of 5.7 inappropriate prescriptions per hospitalization. It also revealed that 100% of the subjects were polymedicated (5 or more drugs prescribed simultaneously).

Based on that observation, we have developed a tool, TOP-ID (Tool to Optimize Prescription in adults with Intellectual Disability), to assist in the prescribing and deprescribing processes. The aim of this tool is to systematise and improve prescription practices for adults with ID. It helps optimise the use of medicine, reduce or stop inappropriate treatments and document the whole prescription process. The tool consists of 4 prescribing guides (pain, sleep disorders, gastrointestinal disorders and challenging behaviours) as well as a deprescribing guide. TOP-ID was developed on the basis of the literature review, pharmacological considerations as well as on the clinical experience of the research group. It was then validated by international experts by means of a Delphi method. In order to facilitate its use in a clinical setting, a computerized version of the tool was then developed.

The next step of this work will be to implement the tool at the Unit for Intellectual Disabilities and Autism in Adults of the Geneva University Hospitals (HUG) and evaluate its effectiveness and ease of use in that context.

1. Introduction

1.1 La déficience intellectuelle

Historiquement, la terminologie de la déficience intellectuelle (DI) a beaucoup varié avec des termes tels que l'idiotie, l'imbécillité et la faiblesse d'esprit. Dans les années 1960, ces termes ont été remplacés par le terme "retard mental", paraissant moins péjoratif à l'époque et défini par des critères précis. Le terme « retard mental » a enfin été remplacé par celui jugé plus approprié de « déficience intellectuelle » au début du 21^e siècle [1]. C'est celui-ci que nous utiliserons dans ce texte, synonyme de « handicap intellectuel » / « trouble du développement intellectuel » utilisé dans le DSM-5 et la CIM-11.

Plusieurs définitions de la DI sont utilisées, mais les plus courantes sont celles du DSM-5 [2], de la 11^e édition de l'AAIDD [3] et de la CIM-11 [4]. Ces définitions ont en commun que la DI est un trouble neurodéveloppemental défini par une atteinte chronique dans trois domaines : le domaine conceptuel (compétences académiques telles que la lecture, l'écriture et le raisonnement), le domaine social (communication et compétences sociales) et le domaine pratique (tels que les soins personnels, les responsabilités professionnelles, la gestion de l'argent ou la planification de voyages) [2]–[4]. Ces troubles nécessitent souvent le recours à des représentants légaux pour différents aspects de la vie, tels que la gestion financière ou la santé. Les symptômes doivent être apparus au cours de la période de développement, c'est-à-dire avant l'âge de 18 ans [2], [5]. Le diagnostic de DI est cependant posé la plupart du temps durant les premières années de vie.

En pratique, le test de quotient intellectuel (QI) peut être utilisé pour évaluer de manière fiable le niveau du fonctionnement intellectuel, en tenant compte de l'âge, du niveau de scolarisation et de formation et de l'environnement de socialisation d'un individu. Le score moyen du QI de la population totale est conventionnellement fixé à 100. Un score de QI inférieur de 2 écarts types (un écart type correspondant à 15 points) de cette moyenne, ce qui correspond à un QI de 70-75, est indicatif d'une DI.

L'échelle WAIS-IV [6] est utilisée chez les adultes et permet de mesurer une DI légère à modérée. Toutefois, il faut compléter la démarche diagnostique par une hétéroanamnèse (avec les parents de préférence), par une évaluation clinique et par des échelles des comportements adaptatifs (CA) [7]. La seule échelle validée et normée en Français permettant d'évaluer les CA est l'échelle de Vineland-2 [8]. Elle est utile pour la DI légère et le fonctionnement limite. Pour les DI modérées à sévères, on note des scores planchers. Dès lors, c'est l'évaluation clinique qui sera la plus utilisée et pertinente.

La sévérité de la DI peut être classée en quatre catégories: légère (la plus fréquente), modérée, sévère et profonde [5], [9]. Une grande partie de la population DI ne présente qu'un handicap léger et peut être suivi par son médecin traitant sans nécessité de suivi psychiatrique particulier [5], [10]–[14].

Les tests de QI sont imprécis et ne sont pas fiables pour des scores inférieurs à 50, correspondant à une DI modérée à profonde. La classification de la sévérité est donc principalement basée sur l'évaluation clinique, sur le soutien dont l'individu nécessite ainsi que sur son fonctionnement adaptatif dans la vie quotidienne. Le tableau 1 résume les critères des différentes catégories de sévérité de la DI.

Catégorie	Prévalence dans la population DI	Scores de QI correspondants	Compétences pratiques
Légère	85%	50-55 à 70	Ralentissement dans les domaines conceptuel, social et pratique ; possibilité de travailler et de mener une vie indépendante ; soutien minimal nécessaire.
Modérée	10%	35-40 à 50-55	Déficiences en matière de communication et de compétences sociales ; possibilité de travail manuel dans des conditions protégées ; possibilité de vie indépendante avec un soutien modéré
Sévère	3.5%	20-25 à 35-40	Compétences sociales et de communication limitées ; des routines quotidiennes simples peuvent être apprises ; surveillance nécessaire dans la vie de tous les jours
Profonde	1.5%	Inférieur à 20	Communication très limitée ; nécessité d'une surveillance 24 heures sur 24

Tableau 1 : Critères pour la classification de la sévérité de la DI [2], [5], [13], [14]

La prévalence de la DI dans les pays à haut revenu est d'environ 1%, ce qui représente environ 5'000 individus dans le canton de Genève [14]–[16]. La prévalence de la DI est plus élevée dans les pays à faible revenu, avec une prévalence d'environ 1,5 à 2 % [14]. Les hommes sont surreprésentés dans la population DI. Le ratio femmes/hommes varie de 0,4 à 1 selon les études [17].

1.1.1 Etiologies

Les causes de la DI sont multiples et peuvent être soit génétiques (pour la majorité), soit acquises. Son origine peut remonter à différentes périodes du développement, la période prénatale, la période périnatale ou la période postnatale. Les causes génétiques les plus fréquentes de la DI sont le syndrome de Down, la microdélétion 22q11.2, le syndrome de Williams-Beuren et le syndrome de l'X fragile [5], [18]. Les causes acquises les plus fréquentes sont l'exposition à l'alcool pendant la grossesse et les complications liées à la prématurité [9], [19]. Dans 40 à 60% des cas, la cause de la DI est inconnue [18], [20], [21]. Dans environ 40% des cas d'étiologie connue, la cause est génétique [21]. Le tableau 2 résume les différents types d'étiologies de la DI.

Période développementale	Type d'étiologie	Exemples
Prénatale	Génétique (environ 40% des cas [21])	Syndrome de Down Syndrome de l'X fragile Syndrome de Prader Willi
	Exposition à des substances toxiques	Syndrome d'alcoolisme fœtal Exposition au plomb
	Maladies infectieuses	Rubéole Cytomégalovirus Toxoplasmose
Périnatale	Maladies infectieuses	Herpès génital
	Métabolique	Hypothyroïdisme néonatal
	Complications lors de la grossesse ou de l'accouchement	Complications de la prématurité Hémorragie péri-ventriculaire Hypoxie Encéphalopathie due à une hyperbilirubinémie Utilisation inadéquate de forceps
Postnatale	Maladies infectieuses	Méningite
	Expositions à des substances toxiques	Exposition au plomb Exposition à des radiations
	Facteurs environnementaux	Malnutrition Manque de stimulations Maltraitance Traumatisme cérébral

Tableau 2: Classification et exemples d'étiologies de la DI [5], [9], [19]

1.1.2 Comorbidités somatiques

Les personnes ayant une DI présentent souvent des affections multiples et souffrent plus fréquemment d'affections somatiques que la population générale [21]–[24]. L'épilepsie, par exemple, touche 20 à 30 % des adultes présentant une DI [25], [26] contre environ 1 % dans la population générale.

Les affections somatiques les plus fréquentes dans la population présentant une DI comprennent [21], [27]–[35]:

- Les troubles du sommeil, tels que l'insomnie et les troubles du rythme circadien

- Les troubles gastro-intestinaux, tels que le reflux gastro-œsophagien, la constipation chronique, la dysbiose intestinale et les infections à H. pylori
- Les maladies parodontales
- Les infections des voies urinaires
- Les déficiences visuelles et auditives
- L'épilepsie
- La démence

De plus, certaines comorbidités somatiques sont spécifiques à certains syndromes et troubles associés à la DI. Le tableau 3 énumère les comorbidités fréquemment associées à certains des syndromes ou troubles les plus fréquemment associés à la DI.

Syndrome ou trouble associé à la DI	Comorbidités somatiques fréquemment associés au syndrome
Syndrome de Down [27], [29], [36]–[41] [42]–[56]	Troubles musculo-squelettiques : compression de la moelle épinière, subluxation antlantoaxiale Troubles gastro-intestinaux : atrésie gastro-intestinale, maladie coéliqua, maladie de Hirschsprung, constipation chronique, reflux, achalasie Maladie parodontale Eczéma Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) Hypothyroïdie Troubles cardiaques et respiratoires Déficiences auditives et visuelles Démence précoce
Trouble du spectre de l'autisme (TSA) [29], [49], [57]–[63]	Troubles gastro-intestinaux : reflux, dysbiose intestinale Syndrome des jambes sans repos Epilepsie Allergies et maladies auto-immunes
Infirmité motrice cérébrale (IMC) [27], [29], [36], [64] [65]–[69]	Troubles musculo-squelettiques : arthrose, contractures liée à une scoliose, spasticité, malformations congénitales, subluxation de la hanche Troubles gastro-intestinaux : reflux, constipation chronique SAOS Troubles sensoriels (surdité, malvoyance)
Syndrome de Prader Willi [27], [36], [70], [71] [72]–[79]	Troubles musculo-squelettiques : scoliose, ostéoporose, dysplasie de la hanche, hypotonie Malformations dentaires Hypoventilation Obésité, hyperphagie Troubles endocriniens : hyper-insulinémie, diabète Déficiences visuelles Troubles du sommeil : hypersomnie, narcolepsie, SAOS
Syndrome de l'X fragile [36], [80], [81]	Troubles musculo-squelettiques : scoliose, hyperlaxité, neuropathie, fibromyalgie Déficiences visuelles Otite chronique

	Apnée obstructive du sommeil Epilepsie Troubles gastro-intestinaux : reflux, vomissements, diarrhée chronique
Syndrome de Williams [27], [36], [82]	Troubles musculo-squelettiques : synostose radio-ulnaire, cyphose, lordose, scoliose Problèmes dentaires Troubles cardiovasculaires Hypercalcémie Troubles gastro-intestinaux : constipation chronique, reflux
Syndrome de délétion 22q11.2 [83], [84]	Malformations cardiaques Immunodéficience Hypothyroïdie Troubles gastro-intestinaux : reflux gastro-œsophagien, constipation, dysmotilité œsophagienne Déficiences auditives et visuelles

Tableau 3: Liste des comorbidités associées à certains des syndromes ou troubles les plus fréquemment associés à la DI. [27], [29], [36]–[62], [64]–[84]

1.1.3 Comorbidités psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont particulièrement difficiles à diagnostiquer dans la population DI et les données sur leur prévalence varient donc beaucoup. En plus des difficultés de communication, qui augmentent avec la sévérité du handicap, cela est dû à la présentation souvent atypique des troubles psychiatriques dans cette population ainsi qu'à des effets d'éclipse du diagnostic (« *diagnostic overshadowing* » en anglais) qui se produit lorsque le comportement du patient est attribué à son handicap sans exploration plus approfondie [85], [86]. Toutefois, il semblerait que les troubles psychiatriques, tels que l'anxiété, les troubles de l'humeur, l'hyperactivité et les troubles du spectre de l'autisme (TSA), sont aussi fréquents, voire plus fréquents, que dans la population générale [86]–[88]. Certains syndromes associés à la DI sont particulièrement sujets à des comorbidités psychiatriques tels que les troubles anxieux chez les individus atteints des syndrome de délétion 22q11.2 [89], de l'X fragile [90] ou de Williams [91] et les comportements répétitifs et les troubles psychotiques chez les individus atteints du syndrome de Prader Willi [92], [93]. Une situation particulière, décrite plus bas, est le trouble du spectre de l'autisme (TSA).

Avant de poser un diagnostic psychiatrique chez un individu atteint de DI (IADI), il faut d'abord exclure ou traiter les éventuelles comorbidités somatiques et les effets secondaires médicamenteux [86]. Le diagnostic d'un trouble psychiatrique chez un IADI dépend aussi de la sévérité de la DI et de son étiologie. C'est chez les individus atteints de DI sévère et profonde, que la présentation d'un trouble psychiatrique diffère le plus de celle de la population générale, en partie dû aux difficultés de communication [86], [94]. En effet, les individus atteints de DI sévère ou profonde sont le plus souvent non-verbaux ou ont en tout cas de grandes difficultés à s'exprimer. Chez ces patients, l'évaluation des troubles somatiques et psychiatriques est basée sur des symptômes rapportés, ce qui complique encore le diagnostic. Même chez les patients verbaux, le diagnostic peut être faussé par des

dissonances de communication, lorsque le patient veut faire plaisir à son interlocuteur et renvoyer une bonne image en répondant par la positive à toutes les questions posées [86].

Dans ces situations, on a donc tendance à se baser sur des marqueurs considérés comme « objectifs » et observables de mal-être, tels que les pertes de compétences, les perturbations de sommeil, d'appétit, les comportements de retrait ou les troubles du comportement. L'utilisation de ces marqueurs est toutefois biaisée par leur manque de spécificité [86].

Pour remédier à ces difficultés, des outils diagnostics ont été développés spécifiquement pour les IADI, tels que les échelles Glasgow pour la dépression et l'anxiété [95], [96], les échelles PAS-ADD et mini PAS-ADD (The Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities) [97], l'échelle DASH (Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped) [98], l'échelle de Reiss [99] ou la PIMRA (Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults) [100].

Ces échelles sont basées soit sur un système d'auto-évaluation par l'IADI lui-même, soit sur une hétéro-évaluation par un soignant. Certaines échelles, telles que les échelles de Glasgow proposent les deux types d'évaluation en fonction des capacités de l'individu évalué. Ces outils présentent toutefois des limites. Peu d'études fiables évaluant les propriétés psychométriques de ces échelles ont été publiées. De plus, la plupart de ces échelles sont anciennes et basées sur d'anciennes versions du DSM. En outre, certaines de ces échelles mélangent diagnostics psychiatriques et diagnostics comportementaux qu'il conviendrait de distinguer [96], [101].

Cependant, il a été démontré que les troubles du comportement peuvent aussi être un signe de trouble psychiatrique. Une étude a par exemple montré que l'apparition ou l'aggravation d'un trouble du comportement accompagne souvent la dépression chez les IADI [102]. Le diagnostic de dépression chez un IADI ne devrait toutefois pas se baser seulement sur le trouble du comportement, celui-ci pouvant avoir de nombreuses autres origines [86], [103]. Des études se sont donc penchées sur les comportements les plus fréquemment associés avec certains troubles psychiatriques chez les IADI. Il a été ainsi montré que la dépression est plus souvent associée à des pleurs et à de l'agression verbale [102], [104]. A noter par contre, que les comportements suicidaires sont moins fréquemment reportés que dans la population générale [104].

Trouble du spectre de l'autisme et déficience intellectuelle

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont définis comme des troubles neuro-développementaux caractérisés par des déficits en matière de communication et d'interaction sociales, et par des comportements, des intérêts et des activités restreintes et répétitives [105]. Les TSA et la DI présentent des caractéristiques communes et les TSA sont souvent présents chez les IADI. En effet, 33 à 45% des individus présentant un TSA présentent une DI [106], [107] et 10 à 30% des IADI un TSA [108], [109]. Les TSA et la DI sont parfois difficiles à différencier, en particulier chez les individus atteints d'une DI sévère ou profonde. Le tableau 4 décrit les caractéristiques communes et les différences entre ces deux troubles.

Caractéristiques communes	Spécificités des TSA
<ul style="list-style-type: none"> • Apparition des troubles durant la période développementale. • Déficits cognitifs chez une partie des TSA. • Les stéréotypies sont parfois présentes aussi chez les IADI, en particulier dans le cas des DI plus sévères. • Présence de déficits en matière de compétences sociales et de communication. 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits spécifiques en matière de communication sociale et d'interaction sociale (ex : en matière de réciprocité socio-émotionnelle, dans le développement, le maintien et la compréhension des relations) • Comportements, intérêts ou activités restreintes et répétitives (ex : mouvements moteurs répétitifs, schémas ritualisés, hyper- ou hyporeactivité à des stimuli sensoriels, intérêts inhabituels pour les aspects sensoriels de l'environnement) • Ces perturbations ne s'expliquent pas mieux par une déficience intellectuelle.

Tableau 4: Caractéristiques communes et différences entre les TSA et la DI [20], [105], [108], [110]–[113]

Les critères de diagnostic permettant une certaine différenciation entre la DI et les TSA sont les intérêts restreints et les comportements répétitifs, alors que les difficultés de communication sont moins discriminatoires [110]. La sévérité de la DI peut de plus compliquer le diagnostic de TSA. En effet, un retard de langage ou d'interactions sociales peut difficilement être évalué chez un individu atteint de DI sévère ou profonde [111].

Les TSA sont aussi fréquemment associés à certains syndromes génétiques associés à la DI. En effet, des études ont montré que 25 à 47% des individus atteints d'un syndrome de l'X fragile présentent un TSA, comparé à 1% environ dans la population générale [20], [114]–[116]. Concernant les individus atteints de sclérose tubéreuse, 16 à 48% présentent un TSA. Dans le cas du syndrome de Down, le pourcentage s'élève à 10% [20], [114]. Chez les individus présentant une DI et un TSA, les troubles du comportement sont souvent plus fréquents et plus sévères que chez les individus atteints de DI seule [117].

Les troubles du comportement

La prévalence des troubles du comportement est estimée à 7-15 % dans la population DI [10]–[12]. Toutefois, ces chiffres varient considérablement selon les différents types de DI, allant jusqu'à 82 % chez les personnes présentant une DI profonde et des comorbidités multiples [118].

Les troubles du comportement peuvent être définis comme une série de comportements perturbateurs et dangereux qui comprennent l'agression, l'automutilation, la destruction d'objets, les comportements stéréotypés et le pica [119], [120].

Bien que souvent abordés comme une comorbidité psychiatrique, les troubles du comportement peuvent avoir des causes somatiques ou être en lien avec des facteurs environnementaux [10], [11], [121]. Les IADI sont également plus enclins à vivre des expériences de vie négatives et ont souvent une plus faible tolérance au stress et aux émotions négatives, ce qui augmente le risque de troubles du comportement [122], [123]. Certains syndromes associés à la DI sont également plus susceptibles d'entraîner des troubles du comportement, comme l'agression dans les syndromes du Cri du Chat, de Smith-Magenis, de Prader-Willi, d'Angelman, de Cornelia de Lange et de l'X fragile [124]. Le tableau 6 résume des causes possibles des troubles du comportement.

	Cause psychiatrique	Cause somatique	Cause environnementale	Syndrome ou trouble fréquemment associé
Comportements stéréotypés [125], [126]	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de déficit d'attention et hyperactivité - Troubles obsessionnels compulsifs - Troubles anxieux - Troubles de l'humeur 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Effets indésirables d'un médicament 	<ul style="list-style-type: none"> - Evènement de la vie - Environnement pauvre - Problème de régulation des émotions - Problèmes de communication - Evitement - Recherche d'attention 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome d'Angelman - Syndrome de Rett - TSA
Agressivité et irritabilité [124], [126]–[129]	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de déficit d'attention et hyperactivité - Troubles anxieux - Troubles de l'humeur - Troubles psychotiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Effets indésirables des médicaments - Troubles du sommeil - Epilepsie - Hyperthyroïdisme - Troubles neurologiques - Déficiences visuelles ou auditives - Hyperréactivité à des stimuli sensoriels 	<ul style="list-style-type: none"> - Evènement de la vie - Environnement pauvre - Problème de régulation des émotions - Problèmes de communication - Evitement - Recherche d'attention 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome du Cri du Chat - Syndrome de Smith-Magenis - Syndrome de Prader-Willi - Syndrome d'Angelman - Syndrome de Cornelia de Lange - Syndrome de l'X fragile
Automutilations [126]–[128], [130]	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de déficit d'attention et hyperactivité - Troubles de l'anxiété - Troubles de l'humeur - Troubles psychotiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Effets indésirables des médicaments - Epilepsie - Troubles neurologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Evènement de la vie - Environnement pauvre - Problème de régulation des émotions - Problèmes de communication - Evitement - Recherche d'attention 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Lesch-Nyhan - Syndrome de Cornelia de Lange
Agitation [124], [129]	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de déficit d'attention et hyperactivité - Troubles de l'anxiété - Troubles de l'humeur - Troubles psychotiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Effets indésirables des médicaments - Epilepsie - Hyperthyroïdisme - Troubles neurologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Evènement de la vie - Environnement pauvre - Problème de régulation des émotions - Problèmes de communication - Evitement - Recherche d'attention 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome du Cri du Chat - Syndrome de Smith-Magenis - Syndrome de Prader-Willi - Syndrome d'Angelman - Syndrome de Cornelia de Lange - Syndrome de l'X fragile - TSA
Lethargie/ comportements de retrait	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de l'anxiété - Troubles de l'humeur - Troubles psychotiques - Démence 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Effets indésirables des médicaments - Troubles du sommeil - Hypothyroïdisme 	<ul style="list-style-type: none"> - Environnement pauvre - Problèmes de communication 	-

Tableau 6 : Diagnostics différentiels et causes possibles des troubles du comportement (adapté de [126], [129], [131], [132])

Certains médicaments, principalement les psychotropes, peuvent également provoquer ou exacerber des troubles du comportement, tels que l'agitation, la compulsion ou l'irritabilité. Les antipsychotiques peuvent par ailleurs provoquer des troubles du mouvement qui peuvent être confondus avec des troubles du comportement ou en exacerber certains. Les benzodiazépines, en revanche, peuvent provoquer une léthargie et des comportements de retrait. Le tableau 7 décrit les classes médicamenteuses qui peuvent provoquer ou exacerber des troubles du comportement comme effet secondaire.

Classe médicamenteuse	Effets secondaires possibles
ISRS	Agitation, agressivité
Antipsychotiques	Mouvements stéréotypés, léthargie, comportements de retrait
Benzodiazépines	Léthargie, comportements de retrait
Antiépileptiques	Compulsions, irritabilité, agressivité
Anticholinergiques	Agitation en cas de confusion, aggravation d'un comportement de retrait en cas de sédation

Tableau 7 : Liste des classes médicamenteuses pouvant causer des modifications du comportement [129], [133]–[137]

La première étape dans l'approche clinique d'un trouble du comportement est l'évaluation de sa cause. À cette fin, les comorbidités somatiques et psychiatriques doivent être évaluées et traitées. Si le comportement persiste, une analyse doit être effectuée afin d'explorer les fonctions du comportement (recherche d'attention, auto-stimulation, évitement, etc.). Ceci peut être fait par le biais d'une analyse fonctionnelle. Elle nécessite une description précise du comportement, une évaluation de ses antécédents et conséquences afin d'émettre une hypothèse explicative. L'évaluation comportementale doit inclure l'évaluation des risques du comportement pour le patient et son entourage. À la suite de l'évaluation comportementale, des interventions non pharmacologiques peuvent être mises en œuvre. Celles-ci comprennent des modifications de l'environnement, l'amélioration des moyens de communication réceptive ou expressive, ou encore des techniques de thérapies comportementales [133].

Les interventions pharmacologiques ne doivent être envisagées qu'en dernier recours. En effet, les psychotropes ne permettent que rarement de prévenir ou de diminuer l'apparition de troubles du comportement et ne servent souvent qu'à calmer ponctuellement le patient. Pourtant, les psychotropes sont souvent prescrits aux IADI avec un trouble du comportement, bien que cela corresponde à une prescription hors indication. Deux études ont démontré que 90% des patients DI en milieu hospitalier se voyaient prescrire des psychotropes, et 75% des antipsychotiques en particulier [138], [139].

Les preuves de l'efficacité des psychotropes pour le traitement des troubles du comportement sont faibles et certaines études montrent même aucune différence d'efficacité entre des traitements psychotropes et un traitement placebo [140]–[146].

De plus, différents comportements pouvant avoir différentes fonctions sont souvent regroupés sous le terme de « troubles du comportement ». La plupart des études évaluent donc l'efficacité d'une

molécule dans un groupe hétérogène de sujets, ayant parfois différents types de trouble du comportement, rendant les résultats difficilement interprétables.

Les médicaments qui ont montré une certaine efficacité pour les troubles du comportement sont pour la plupart des antipsychotiques atypiques, principalement la rispéridone [140], [147]–[154] et l'olanzapine [147], [149], [152], [155], [156], mais de multiples psychotropes sont utilisés.

Certains chercheurs ont proposé de choisir le type de psychotrope pour traiter un comportement spécifique en fonction de son mécanisme d'action. Le guide de prescription de Frith est un exemple de cette approche [137]. En cas d'automutilation menant à des dommages extrêmes, le guide propose de prescrire de la naltrexone, un antagoniste des opiacés. En cas d'automutilation accompagnée de comportements stéréotypés, le guide propose de prescrire de la rispéridone. En cas d'automutilation associée à de l'anxiété le guide propose de prescrire un anxiolytique. En cas d'agitation lorsque l'automutilation est interrompue, le guide propose de prescrire un ISRS [137]. Cependant, l'efficacité de ces directives n'est pas appuyée par des études contrôlées.

En plus des questions d'efficacité des traitements, se pose aussi la question de leur sécurité. Scheifes et al ont montré que 84.4% d'adultes présentant une DI et des troubles du comportement présentent au moins un effet secondaire et 45.6% au moins trois effets secondaires [157]. Ce risque est fortement associé à l'usage de psychotropes, en particulier lorsque ceux-ci sont combinés [157]. En outre, ces effets indésirables, en particulier s'ils ne sont pas identifiés, risquent de conduire à de nouvelles prescriptions pour les limiter, conduisant à des prescriptions en cascade.

En l'absence de données fiables d'efficacité, il est donc recommandé de n'envisager un traitement pharmacologique pour un trouble du comportement qu'en dernier recours. L'association mondiale de psychiatrie a proposé une liste de situations dans lesquelles on peut envisager un traitement pharmacologique pour un trouble du comportement [158] :

- Les interventions non-médicamenteuses ont échoué.
- Il y a un risque pour l'individu ou son entourage.
- Le comportement est grave et fréquent.
- Les examens médicaux et psychiatriques nécessaires ont été conduits et une cause médicale sous-jacente a été exclue.
- La mise en place d'un traitement pharmacologique va permettre de calmer l'individu afin de mettre en œuvre des interventions non-pharmacologiques.
- L'individu a bien répondu à un traitement pharmacologique dans le passé.

Dans tous les cas, le traitement pharmacologique devrait toujours être associé à une intervention non-pharmacologique.

1.1.4 Etat des lieux : prise en soins de l'individu atteint de déficience intellectuelle avec besoins complexes dans le canton de Genève

Dans le canton de Genève, un réseau pour adultes en situation de handicap avec DI a été développé. Ce réseau comprend les HUG, avec l'Unité de Psychiatrie du Développement Mental (UPDM) et le programme handicap des HUG, ainsi que des institutions et des associations [159]. La figure 1 montre un aperçu des différents acteurs de ce réseau. L'UPDM est l'unité psychiatrique des HUG dédiée à la

prise en charge ambulatoire et hospitalière des adultes atteints de DI ou de TSA. L'unité a aussi pour objectif d'aider à leur intégration dans des structures adaptées et leur propose accompagnement social et administratif en partenariat avec leurs proches et représentants légaux. L'UPDM est constituée de deux unités hospitalières, d'une consultation, d'une équipe mobile et de deux appartements thérapeutiques. L'unité comprend 16 lits et accueille environ 90 patients par an. Les patients accueillis en intrahospitalier ont des durées de séjours variables, allant de quelques jours à plusieurs mois.

Le programme handicap des HUG a été mis en place afin d'améliorer la prise en charge des personnes en situation de handicap aux HUG en prenant en compte leurs besoins spécifiques, en facilitant la communication avec les différents intervenants et en assurant une continuité des soins entre l'hôpital, le médecin traitant et la structure d'accueil du patient. Ce programme comprend aussi l'organisation de formations spécialisées sur le handicap pour les médecins et professionnels de la santé.

Le réseau est complété par des institutions telles que les établissements publics pour l'intégration (EPI) et les établissements accueillant des personnes handicapées (EPH) ainsi que par des associations, telles que l'association Réshange dédiée à l'accès à des soins de qualité pour les personnes atteintes d'une DI ou d'un TSA [159].

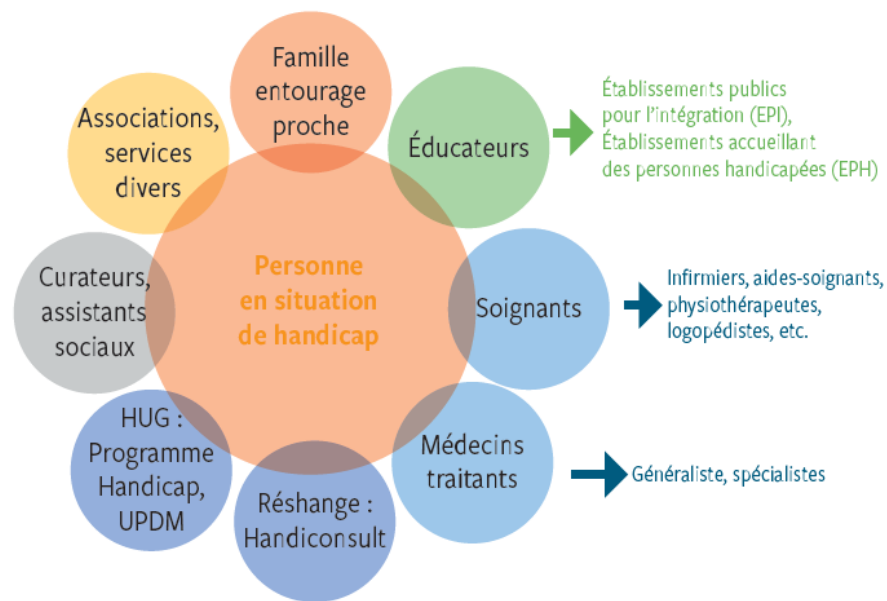


Figure 1 : Aperçu du réseau Handicap de Genève (tiré de [159])

1.2 Problèmes de prescription

Il faut avant tout préciser qu'il n'existe pas de traitement médicamenteux de la déficience intellectuelle (DI) en soi.

La prescription de médicaments aux adultes atteints de DI reste un défi pour les prescripteurs. Cela est dû à de nombreux facteurs, certains déjà discutés précédemment mais repris dans la discussion ci-dessous.

Tout d'abord, comme discuté plus haut, les personnes présentant une DI (en particulier sévère ou profonde) souffrent souvent de multiples troubles somatiques et psychiatriques et présentent fréquemment des troubles du comportement qui sont difficiles à traiter.

Deuxièmement, en raison de problèmes de communication et de compréhension et de la présentation atypique de certains troubles, il est difficile d'établir un diagnostic et d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables des traitements pharmacologiques.

Troisièmement, les projets de recherche dans le domaine de la déficience intellectuelle restent rares et seuls quelques essais cliniques incluent des sujets atteints de DI [160]. C'est pourquoi il y a un manque de preuves concernant l'efficacité des traitements pharmacologiques, que ce soit des traitements développés spécifiquement pour la population DI ou des traitements pour la population générale, ce qui conduit à un manque de directives. Il a été de plus montré que les IADI présentent des signes de vieillissement plus tôt que la population générale et que cela est donc susceptible de les rendre plus vulnérables aux médicaments [161].

Ces difficultés compliquent l'application d'une médecine fondée sur des preuves (evidence-based medicine), qui est en général la règle dans la médecine occidentale. La figure 2 ci-dessous illustre la difficulté d'application des principes de la médecine fondée sur les preuves dans la population DI : la littérature scientifique dans le domaine est rare et peu contributive, les souhaits du patient ne peuvent souvent pas être pris en compte en raison des problèmes de communication et on se base donc plutôt sur les souhaits des proches ou des équipes soignantes.

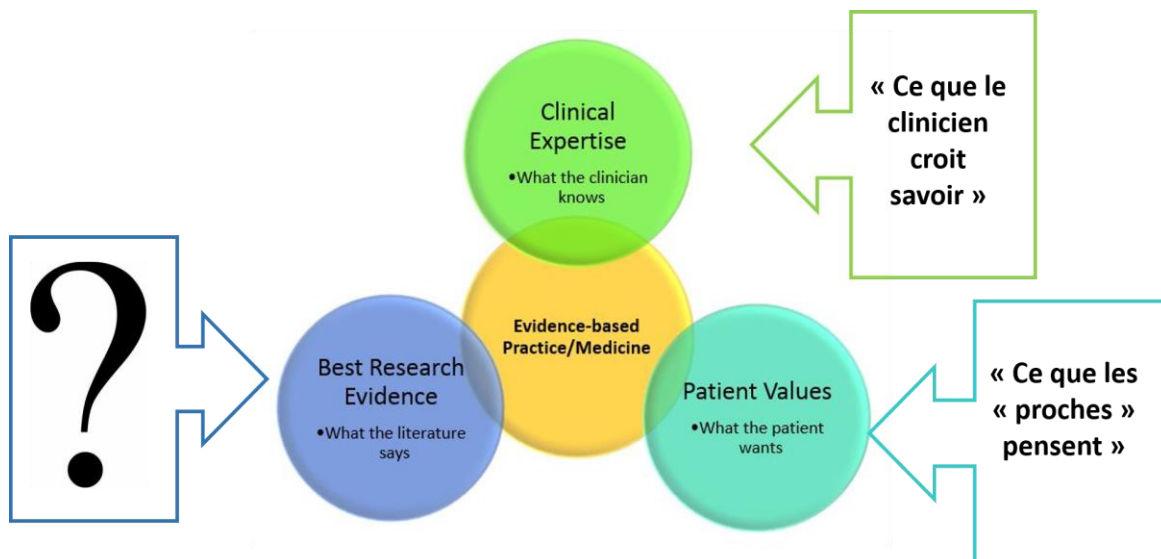


Figure 2: La difficile application de la médecine fondée sur les preuves dans la population DI (adaptée de [162])

Toutes ces difficultés conduisent souvent à des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et à une polymédication. La classe médicamenteuse la plus prescrite dans cette population est celle des psychotropes et leurs effets indésirables sont résumés dans le tableau 8. Ils comprennent notamment les symptômes extrapyramidaux, la prise de poids, l'allongement de l'intervalle QT, la sédation excessive et les symptômes gastro-intestinaux [163]. Les traitements s'accumulent parfois au fil des ans et sont rarement arrêtés malgré leur manque d'efficacité observé [139], [164]. Les obstacles à la déprescription sont nombreux et comprennent le manque de sensibilisation, le manque d'information, la dilution des responsabilités entre les différents spécialistes et les problèmes de communication avec le patient et son tuteur ou sa famille [165]–[167].

Classe médicamenteuse	Effets secondaires
Antidépresseurs ISRS	- anxiété, agitation - troubles du sommeil, - nausées, vomissements - troubles de la libido
Antipsychotiques atypiques	- sédation, - prise de poids, - syndrome métabolique - allongement du QTc - symptômes extrapyramidaux
Hypnotiques/anxiolytiques	- sédation, somnolence diurne - cauchemars - confusion, vertiges - dépression respiratoire - chutes chez la personne âgée

Tableau 8 : Liste des effets indésirables les plus fréquents par classe de psychotrope (adapté de [168])

Il a été démontré qu'une polymédication inappropriée augmente le risque et la gravité des effets indésirables par le biais d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la morbidité ainsi que les coûts des soins de santé [164], [169], [170].

S'agissant des interactions médicamenteuses, le potentiel d'interactions pharmacocinétiques, en particulier par le biais des cytochromes P450 (CYP), est élevé. En effet, de nombreux psychotropes sont métabolisés par ces isoenzymes et exercent une inhibition ou induction d'un CYP. Ces interactions peuvent mener à des concentrations sériques infra-thérapeutiques, ou au contraire supra-thérapeutiques et ainsi augmenter le risque de toxicité. Le tableau 9 décrit les interactions pharmacocinétiques possibles entre des psychotropes par le biais des CYP ou de la Pgp (liste non exhaustive).

Psychotrope interagissant avec les cytochromes P450 ou la Pgp	Nature de l'interaction avec les cytochromes P450 ou la Pgp	Psychotropes concernés par l'interaction
Antidépresseurs		
paroxétine, fluoxétine, sertraline, duloxétine, bupropion	inhibiteur du CYP2D6	aripiprazole, clomipramine, duloxétine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, lévomépromazine, métoclopramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol
fluvoxamine	inhibiteur du CYP1A2 et CYP2C19	clomipramine, citalopram, clozapine, diazépam, duloxétine, miansérine, olanzapine
duloxétine, fluoxétine, paroxétine	inhibiteur de la Pgp	aripiprazole, citalopram, clozapine, imipramine, métoclopramide, rispéridone, venlafaxine
Antipsychotiques		
halopéridol, thioridazine, chlorpromazine	inhibiteur du CYP2D6	aripiprazole, clomipramine, duloxétine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, lévomépromazine, métoclopramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol
halopéridol, quétiapine	inhibiteur de la Pgp	aripiprazole, citalopram, clozapine, imipramine, métoclopramide, rispéridone, venlafaxine
Antiépileptiques		
valproate	inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C9	aripiprazole, clomipramine, duloxétine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, lévomépromazine, métoclopramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol
carbamazépine	inducteur du CYP2C9, CYP3A4 et de la Pgp	alprazolam, aripiprazole, citalopram, clonazépam, clozapine, diazépam, haloperidol, imipramine, lévomépromazine, métoclopramide, mirtazapine, olanzapine, quétiapine, trazodone, zolpidem, rispéridone, venlafaxine, zuclopenthixol, zopiclone

Tableau 9 : Description des interactions pharmacocinétiques possibles entre psychotropes (adapté de [171] et [172])

Des interactions pharmacodynamiques peuvent aussi avoir lieu entre psychotropes ou entre des psychotropes et d'autres traitements médicamenteux. Le tableau 10 décrit les principales interactions pharmacodynamiques pouvant avoir lieu avec des psychotropes.

Classe médicamenteuse	Interactions pharmacodynamiques
Antidépresseurs ISRS	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments sérotoninergiques : risque de syndrome sérotoninergique - Médicaments allongeant le QTc - Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion - Antiépileptiques : besoin d'adapter les posologies car risque d'abaissement du seuil de convulsion
Antipsychotiques atypiques	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments allongeant le QTc - Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion - Antiépileptiques : besoin d'adapter les posologies car risque d'abaissement du seuil de convulsion - Antihypertenseurs : risque d'hypotension posturale - Valproate et lithium : risque augmenté de prise de poids - Anticholinergiques pour certains antipsychotiques (en particulier : olanzapine, clozapine, quetiapine, à haute dose)
Hypnotiques/anxiolytiques	<ul style="list-style-type: none"> - Dépresseurs du SNC : risque de dépression du SNC - Myorelaxants : effets myorelaxants renforcés

Tableau 10 : Description des interactions pharmacodynamiques possibles avec des psychotropes (adapté du compendium suisse [168] et de l'outil Lexicom [173]).

L'arrêt d'un traitement psychotrope peut aussi mener à des symptômes de sevrage. Ces symptômes comprennent une réapparition des symptômes contrôlés par le traitement, des insomnies, de l'anxiété, de l'irritabilité, de l'agitation, des dyskinésies, des nausées ou des céphalées et varient en fonction du psychotrope utilisé et du degré de dépendance pharmacologique. Ces symptômes peuvent conduire à la reprise du traitement arrêté, ou peuvent être confondus avec des symptômes d'une pathologie primaire et ainsi mener à des prescriptions autrement inutiles.

Contrairement aux convictions répandues sur le terrain par les psychiatres et les médecins traitants, plusieurs études de Kuijper et al. [174]–[176] ont montré que l'arrêt des antipsychotiques prescrits pour un trouble du comportement est possible chez une grande partie des patients DI et est même associé à une amélioration du comportement et du bien-être. Pourtant, la réponse des prescripteurs à un trouble du comportement reste le plus souvent une réponse pharmacologique, bien que les directives précisent que les psychotropes ne doivent être utilisés qu'en dernier recours, après des essais d'interventions non pharmacologiques [177], [178]. Paradoxalement, ces patients, qui sont souvent polymédiqués, ne sont parfois pas ou peu traités pour certaines affections somatiques, telle que la douleur par exemple, qui sont sous-diagnostiquées en raison des difficultés à les évaluer [29], [179].

De manière générale, les directives sur les pratiques de prescription chez les adultes atteints de DI sont rares, en particulier en français.

À notre connaissance, il existe cinq guides de prescription chez les adultes atteints de DI : le guide de prescription de Frith [137], les directives du programme du Surrey Place [180], le guide de l'association mondiale de psychiatrie [158], les guides de prise en charge des troubles du comportement du Royal College of Psychiatrists [177], [181] et les directives de l'association néerlandaise des médecins pour IADI [182]. Ces différents guides et directives proposent des recommandations de bonnes pratiques pour une prise en charge des troubles du comportement, mais ne prennent pas position sur les traitements et les posologies et ne sont pas construits selon une approche étape par étape adaptée à

une utilisation clinique. La plupart d'entre eux sont centrés sur les psychotropes et n'abordent pas les problèmes somatiques.

Par contre deux initiatives, une de l'université d'Utrecht aux Pays-Bas [183], [184] et une de la NHS au Royaume-Uni [185], proposent aussi des recommandations pour la déprescription des psychotropes dans la population DI.

Le tableau 11 liste et décrit le contenu de ces différentes directives et guides.

Type de directives	Nom	Institution	Description	Aspects manquants pour une utilisation clinique
Prise en soins générale	The Frith Prescribing Guidelines for People with Intellectual Disability, third Edition [137]	University of Leicester Royaume-Uni	Troubles discutés : Épilepsie, Démence, Troubles alimentaires, Troubles du sommeil, Santé féminine, Troubles sexuels, TSA, TDAH, Agressivité, Automutilation, Troubles anxieux, Dépression, Troubles bipolaires, Schizophrénie, Troubles de la personnalité, Abus de substance. Contenu : Présentation clinique du trouble, exemples de cas, revue de la littérature des traitements existants.	- Ne prend pas position sur les traitements décrits - N'aborde pas les troubles somatiques (sauf l'épilepsie) - Ne propose pas d'outils d'évaluation ou de suivi
	Developmental Disabilities Primary Care Program [180]	Surrey Place, Canada	Troubles discutés : <ul style="list-style-type: none"> • Santé mentale: Troubles du comportement, Troubles psychiatriques, Crises, Addictions, Démence • Somatique: Obésité, Troubles sensoriels, Maladies buccodentaires, Maladies cardiovasculaires, Maladies respiratoires, Troubles gastro-intestinaux, Santé féminine, Troubles neuromusculaires et squelettiques, Epilepsie, Troubles endocriniens, Maladies infectieuses, Cancers, Troubles du sommeil Contenu : Evaluation et suivi du trouble, proposition de prise en charge générale, outils de suivi	- Ne propose pas une prise en charge étape par étape - Ne décrit pas dans quels cas utiliser les outils proposés - N'aborde pas la question du choix des traitements pharmacologiques
Troubles du comportement seulement	International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities [158]	Association mondiale de psychiatrie (WPA)	Contenu: Quand envisager un traitement psychotrope, comment contrôler l'efficacité des médicaments, principes généraux de prescription des psychotropes, risques liés à la prescription de psychotropes, sevrage de psychotropes	- N'aborde pas les troubles somatiques - Ne propose pas une prise en charge étape par étape - Ne propose pas d'outils d'évaluation ou de suivi - N'aborde pas la question du choix des traitements pharmacologiques

	Using medication to manage behaviour problems among adults with a learning disability [181]	Royal college of psychiatrists, Royaume-Uni	Contenu : Comment et quand prescrire des psychotropes (arbre décisionnel), exemples de médicaments les plus utilisés, méthodes d'administration, risques, surveillance, sevrage, tranquillisation rapide, polymédication.	<ul style="list-style-type: none"> - N'aborde pas les troubles somatiques - Ne propose pas d'outils d'évaluation ou de suivi - N'aborde pas la question du choix des traitements pharmacologiques
	Psychotropic drug prescribing for people with intellectual disability, mental health problems and/or behaviours that challenge: practice guidelines [177]	Royal college of psychiatrists, Royaume-Uni	Contenu : Etat des lieux de la prescription de psychotropes chez les patients DI, dans quels cas envisager un traitement psychotrope, recommandations générales sur la prescription de psychotropes.	<ul style="list-style-type: none"> - N'aborde pas les troubles somatiques - Ne propose pas d'outils d'évaluation ou de suivi - N'aborde pas la question du choix des traitements pharmacologiques
	Multidisciplinary guideline "Challenging Behaviour in adults with intellectual disabilities" [182]	Dutch Association of Physicians for People with Intellectual Disabilities (NVAVG), Pays-Bas	Contenu : Diagnostic et évaluation des troubles du comportement, dans quels cas et comment proposer les traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques (arbre décisionnel).	<ul style="list-style-type: none"> - N'aborde pas les troubles somatiques - Ne propose pas d'outils d'évaluation ou de suivi - N'aborde pas la question du choix des traitements pharmacologiques
Réduction de la polymédication et de la prescription inappropriée	Structured Medication Review to Improve Pharmacotherapy in People with Intellectual Disability and Behavioural Problems (STRIP) [183], [184]	Utrecht University, Pays-Bas	Contenu: Quand et comment revoir le traitement actuel et lister les problèmes de prescription présents, actions à entreprendre pour chaque problème de prescription rencontré, suivi.	<ul style="list-style-type: none"> - L'outil est en néerlandais - N'aborde pas la question de la prescription
	Stopping Over-Medication of People with a Learning Disability, Autism or Both (STOMP) [185]	NHS, Royaume-Uni	Contenu : Quand et comment arrêter un traitement (arbre décisionnel), recommandations pour le sevrage, exemples pratiques.	<ul style="list-style-type: none"> - N'aborde pas la question de la prescription - Ne propose pas d'outils d'évaluation ou de suivi - Plutôt un outil de sensibilisation à la problématique de la déprescription

Tableau 11 : Description des directives existantes pour la prise en soins des IADI

1.3 Buts et objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'évaluer et d'améliorer la prescription médicamenteuse chez les adultes atteints de DI. La thèse est ainsi subdivisée en trois sous-parties :

- une revue approfondie de la littérature scientifique dans les domaines des troubles somatiques et psychiatriques touchant la population DI ainsi que des prescriptions associées,
- une étude observationnelle à l'Unité de Psychiatrie du Développement Mental (UPDM) des HUG afin d'évaluer les pratiques actuelles de prescription dans une unité hospitalière pour les adultes atteints de DI,
- le développement d'un outil d'aide à la prescription et à la déprescription afin de réduire les prescriptions inappropriées et d'améliorer les soins pour les IADI hospitalisés.

Ce travail a été effectué dans le cadre d'une collaboration entre l'UPDM et l'Unité de psychopharmacologie clinique du service de pharmacologie et toxicologie cliniques du département de Médecine aiguë, des HUG, et a été soutenu par la Fondation Handicap Mental et Société et la Fondation privée des HUG.

2. Revue de la littérature

La première étape de ce travail a été une revue préliminaire de la littérature sur le thème de la prescription médicamenteuse dans la population DI, en particulier sur Pubmed, Google Scholar et dans des livres dédiés à la DI tels que le manuel diagnostique de la DI DM-ID-2 [186] et le guide de prescription de Frith [137].

Celle-ci nous a montré qu'il existait peu de littérature spécifiquement dédié à ce sujet. Nous avons donc décidé de focaliser notre recherche sur les comorbidités fréquemment rencontrées en clinique et qui sont associées à des problèmes de prescription chez les patients de l'UPDM. Quatre domaines médicaux clés fréquents ont été sélectionnés :

- La douleur qui est très difficile à évaluer dans cette population, en particulier chez les IADI peu communicants et qui a une vertu de signal d'alarme.
- Les troubles du sommeil, très répandus et menant souvent à des prescriptions abusives de psychotropes, sans évaluation spécifique de leur origine.
- Les troubles gastro-intestinaux, qui sont souvent des effets secondaires liés à la polymédication et mènent parfois à une surprescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de laxatifs, malgré le peu d'efficacité de ces interventions.
- Les troubles du comportement, qui sont la principale cause de polymédication ainsi que d'hospitalisation à l'UPDM.

Ainsi, ces quatre domaines médicaux sont un défi clinique quotidien à l'UPDM.

En outre, face à l'ampleur de la polymédication et de la prescription inappropriée en général dans cette population, nous nous sommes intéressés à un cinquième point, la déprescription.

Les mots clés suivant ont été utilisés pour conduire les revues de la littérature pour ces 5 items sur Pubmed :

Douleur:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH]) AND ("Pain Measurement"[MeSH] OR "Pain"[MeSH])

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH]) AND (("Analgesics"[MeSH]) OR ("Pain"[MeSH] AND "Drug Therapy"[MeSH]))

Troubles du sommeil:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH]) AND ("sleep" OR "sleeping")

Troubles gastro-intestinaux:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH]) AND ("Gastrointestinal Diseases"[MeSH] OR "Signs and Symptoms, Digestive"[Mesh] OR "Helicobacter pylori"[MeSH] OR "Gastroesophageal Reflux"[MeSH] OR "Microbiota"[MeSH])

Troubles du comportement:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH])

AND ("Stereotyped Behavior"[Mesh] OR "Compulsive Behavior"[Mesh] OR "Problem Behavior"[Mesh] OR "challenging behaviour" OR "challenging behavior" OR "Self-Injurious Behavior"[Mesh] OR "Aggression"[Mesh])

Déprescription:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH]) AND ("Polypharmacy"[MeSH] OR "Deprescriptions"[MeSH] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Interactions"[Mesh])

La revue de la littérature s'est concentrée sur des articles de revue, des directives ou des études de cohortes. Les rapports de cas n'ont pas été pris en compte. Les articles concernant les enfants seulement ou les interventions non-pharmacologiques seulement n'ont pas non plus été pris en compte.

Concernant les troubles du comportement, nous nous sommes aussi basés sur des recueils et des directives sur la prise en charge des troubles du comportement, tels que le DM-ID-2 [186], le guide de prescription de Frith [137], les directives du centre de Surrey Place [180] ou le guide de prescription de psychotropes pour les adultes atteints de DI de l'association mondiale de psychiatrie [158].

Concernant la polymédication et la déprescription, quelques études sur la prévalence de la surmédication et des problèmes de prescription ont été trouvées, ainsi que des articles proposant des démarches de déprescription pour cette population [141], [164], [175], [176], [183], [184], [187]–[203]. Cette recherche a ensuite été complétée par des articles sur la déprescription chez les personnes âgées, population dans laquelle la polymédication et la déprescription sont très étudiées [165], [204]–[208].

Les résultats des revues de la littérature pour les troubles gastro-intestinaux, les troubles du sommeil et la douleur sont décrits dans les sous-chapitres ci-dessous. Ceux concernant les troubles du comportement ont été décrits dans la partie 1 de la thèse.

2.1 Revue de la littérature sur les troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont très fréquents dans la population DI. Une étude des HUG a montré une prévalence de troubles gastro-intestinaux de 48.8% dans une population DI comparé à 8% dans la population générale [209].

Le trouble gastro-intestinal le plus commun dans la population DI est la constipation. Une étude a montré qu'elle touchait 69% des individus atteints de DI (IADI) en institution [210]. La constipation est donc un problème important dans cette population, d'autant plus qu'elle passe parfois inaperçue, surtout chez les individus ayant des difficultés à communiquer et qu'elle peut causer des complications sévères telles que le fécalome, l'occlusion intestinale ou la perforation intestinale qui nécessitent une intervention médicale urgente [34].

L'autre trouble gastro-intestinal que l'on retrouve fréquemment dans la population DI est le reflux gastro-oesophagien (RGO). Une étude a montré une prévalence de RGO de 50% dans une population d'adultes avec DI institutionnalisés et ayant un QI inférieur à 50 [31]. Ce trouble, également difficile à diagnostiquer dans une population peu verbale, peut causer s'il n'est pas traité, des complications respiratoires, une érosion dentaire, des carences et un risque accru de cancer de l'œsophage [32].

Les causes de troubles gastro-intestinaux dans la population DI sont nombreuses. Elles peuvent être tout d'abord d'origine congénitale. En effet, certains syndromes liés à la DI sont plus sujets aux troubles gastro-intestinaux tels que le syndrome de Down, le syndrome de Williams, le syndrome de Rett et le TSA. La dysbiose intestinale par exemple, qui correspond à un déséquilibre du microbiote, touche particulièrement les individus atteints de TSA ou du syndrome de Rett [211], [212], et peut causer des douleurs abdominales, des ballonnements, de la diarrhée ou une constipation. Peu de recherche a été menée sur la dysbiose intestinale dans d'autres sous-populations de DI mais celle-ci pourrait être répandue aussi. La maladie cœliaque, une maladie auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten est plus fréquente chez les individus atteints du syndrome de Williams ou du syndrome de Down que dans la population générale et doit donc être envisagée lors de l'apparition de troubles digestifs dans ces populations [213]–[215]. Les troubles de la motilité intestinale sont aussi fréquents dans la population DI. En effet, plusieurs études ont montré que les IADI avaient un temps de transit plus long que la population générale [216]–[218]. Ce problème concerne en particulier le syndrome de Down, le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Williams et l'IMC. Le transit ralenti peut être dû à des malformations du tube digestif qui sont fréquentes dans ces populations. Ces malformations congénitales peuvent toucher différentes parties du tube digestif et comprennent l'atrésie oesophagiale, l'achalasie, la sténose ou atrésie duodénales, la sténose ou atrésie anales, le pancréas annulaire ou la maladie de Hirschsprung [219]. La maladie de Hirschsprung est caractérisée par une anomalie de l'innervation de l'intestin distal causant une constipation sévère. Elle est associée à certains syndromes, tels que le syndrome de Down ou le syndrome de Mowat Wilson [220], [221].

Les troubles gastro-intestinaux peuvent en outre avoir une origine infectieuse. L'infection à *Helicobacter pylori* est très répandue chez les IADI vivant en institution. Une étude a montré une prévalence de 80% dans cette population comparée à une prévalence d'environ 50% dans la population générale [222]. L'infection par *H. pylori* est souvent asymptomatique mais peut causer des douleurs abdominales, des ulcères et augmente le risque de cancer de l'estomac. Le cancer de l'estomac est en effet très répandu dans la population DI et est responsable d'environ la moitié des décès causés par cancer dans la population DI [223], [224].

Les troubles gastro-intestinaux chez les IADI peuvent aussi être causés ou aggravés par certains comportements, tels que la rumination et le pica, qui sont fréquents dans la population DI [225], [226]. La rumination est un comportement de régurgitation volontaire, suivi de la mastication et de l'ingestion du contenu de l'estomac. Ce comportement est particulièrement présent chez les individus atteints de DI sévère [227]. La rumination peut mener à des complications médicales, telles qu'une érosion dentaire, une malnutrition, des troubles digestifs et des troubles respiratoires, et à une isolation sociale [228], [229]. Le pica est un trouble du comportement consistant en l'ingestion de substances non-alimentaires. Le pica peut causer des complications médicales sévères et parfois mortelles, telles qu'un empoisonnement, une perforation ou une occlusion intestinales [225].

Enfin, les troubles gastro-intestinaux peuvent être causés ou aggravés par les médicaments qui sont fréquemment prescrits dans la population DI. Les antipsychotiques, les antidépresseurs, les traitements anticholinergiques, les antiépileptiques, les opioïdes et les IPP par exemple peuvent entraîner une constipation. D'autres traitements tels que le lithium ou les laxatifs peuvent causer des nausées, des vomissements ou des diarrhées. Les AINS sont aussi fortement associés avec des effets indésirables digestifs tels que dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales et ulcères [168].

Concernant la prescription pour les troubles gastro-intestinaux dans la population DI, peu d'études ont été trouvées et les propositions de notre outil de prescription sont donc basées par analogie sur la

prise en charge de ces troubles dans la population générale (ex : directives de l'organisation mondiale de gastroentérologie [230]).

2.2 Revue de la littérature sur les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont une autre comorbidité fréquente dans la population DI. Leur prévalence varie entre 8.5% et 34% selon les études [231]. Les causes de troubles du sommeil peuvent être somatiques, telles que dans le cas de douleur, d'épilepsie, de troubles cardiaques, de troubles respiratoire, de RGO, de troubles sensoriels (ex : malvoyance ou hyperréactivité à des stimuli tactiles ou auditifs) ou de démence, psychiatriques, environnementales ou iatrogènes. Dans cette population, les troubles du sommeil ne sont souvent détectés que lorsqu'ils gênent l'entourage.

Certains syndromes et troubles associés à la DI sont particulièrement sujets aux problèmes de sommeil. Les individus atteints de TSA sont par exemple plus sujets à l'hyperexcitation et à une hypersensibilité aux stimuli extérieurs qui peuvent perturber le sommeil [49], [59]–[62]. Les individus atteints d'IMC sont aussi sujets à de nombreuses affections somatiques qui peuvent perturber le sommeil telles que le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), l'épilepsie, la spasticité, les difficultés de mouvement, le RGO et les déficiences sensorielles [65]–[69]. Les individus atteints de syndrome de Down peuvent être atteints d'hypothyroïdie, de troubles cardio-respiratoires, de RGO ou de démence précoce qui peuvent affecter leur sommeil et souffrent aussi fréquemment de SAOS [42]–[56]. Une étude a montré que 78% de patients atteints de syndrome de Down dans une clinique du sommeil souffraient du SAOS [48]. Les individus atteints du syndrome de Prader-Willi souffrent fréquemment d'obésité et du SAOS [72], [74]–[79]. Une étude a montré une prévalence de 80% du SAOS dans cette population [74]. De plus, les individus atteints du syndrome de Prader-Willi souffrent fréquemment d'hypersomnie et de syndromes narcoleptiques qui pourraient être dus à des faibles taux d'orexine dans l'hypothalamus [72], [74]–[79]. En effet, une étude a montré que des symptômes narcoleptiques étaient présents chez 35% des individus atteints du syndrome de Prader-Willi [74].

Les troubles du sommeil dans la population DI peuvent aussi être causés ou aggravés par certains médicaments. Les stimulants, tels que le métylphénidate, les antidépresseurs, les corticostéroïdes, les quinolones et les médicaments pour les maladies cardiovasculaires, tels que les bêtabloquants, peuvent causer des troubles du sommeil et des insomnies [55], [232], [233]. Le sevrage d'opioïdes, ainsi que des traitements tels que les antihistaminiques, les antiémétiques, les antipsychotiques et certains antidépresseurs peuvent causer ou aggraver un syndrome des jambes sans repos [234]–[236]. Certains médicaments, tels que les antipsychotiques, les benzodiazépines ou les opioïdes, peuvent aussi causer ou aggraver des troubles respiratoires du sommeil. Finalement, certains traitements sédatifs, tels que certains antipsychotiques, antidépresseurs et les benzodiazépines, peuvent causer une somnolence diurne et ainsi perturber le sommeil nocturne. Ces traitements sont souvent prescrits chez les IADI et leur utilité devrait être donc spécifiquement évaluée lors de la présence de troubles du sommeil.

2.3 Revue de la littérature sur la prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur pose un problème contradictoire dans la population DI. D'une part, en raison de difficultés d'évaluation dans cette population parfois non communicante, elle est parfois sous-diagnostiquée, mais d'autre part, paradoxalement, elle est parfois systématiquement évoquée, face à certains troubles du comportement (tels que des cris), sans analyse systématique du contexte. Notre revue de la littérature nous a permis de retrouver un certain nombre d'articles sur le sujet portant essentiellement sur la fréquence de la douleur et la question de son évaluation. Par contre, pratiquement aucune recherche n'a été menée sur les spécificités de la prise en charge de la douleur dans cette population.

Nous avons publié deux revues sur le sujet. La première revue, publiée en février 2020 dans le « European Journal of Pain » [172] est axée sur la question de la prise en charge médicamenteuse de la douleur. Elle comprend une revue de la littérature approfondie sur les interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques, ainsi qu'une réflexion sur les considérations pharmacologiques à prendre en compte lors de la prescription d'antalgiques dans la population DI. Pour cette revue, cent cinquante-deux articles ont été analysés et seize ont été retenus sur la base de nos critères d'inclusion et d'exclusion. Sur les seize articles, cinq sont des revues. Parmi les onze autres articles, cinq portent sur des interventions pharmacologiques, quatre sur des interventions non pharmacologiques et deux sur les deux types d'interventions.

Comme attendu, la littérature sur le traitement pharmacologique de la douleur est rare et la plupart des articles ne sont pas conçus pour répondre aux questions de la spécificité, de l'efficacité et de la sécurité du traitement de la douleur chez les adultes atteints d'une DI.

Nous avons ainsi conclu que la spécificité des traitements analgésiques chez les adultes atteints d'une DI est un domaine inexploré. En l'absence de directives cliniques, les éléments pharmacologiques tels que la variabilité interindividuelle, les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les comorbidités fréquentes et la facilité d'administration – doivent être systématiquement pris en compte lors de la prescription dans la population des adultes atteints d'une DI.

La deuxième revue, publiée en 2020 dans le journal « Douleur et Analgésie » [237], est une mise au point sur le sujet de la prise en charge de la douleur dans la population DI. Nous y discutons des causes fréquentes de la douleur, des différents outils d'hétéro-évaluation pour les sujets non-verbaux ainsi que des considérations pharmacologiques sur la prescription d'antalgiques. Nous y menons une réflexion sur les spécificités à prendre en compte dans cette population sur la base des données de la littérature, de considérations pharmacologiques et de notre expérience clinique. Cette réflexion s'organise en trois étapes : les sources de douleurs fréquentes, les méthodes d'évaluation de la douleur et les spécificités pharmacologiques de cette population. En conclusion, la revue montre que la douleur est un problème fréquent et répandu dans cette population et qu'elle peut avoir de nombreuses causes et présentations qui devraient être systématiquement évaluées.



Pain interventions in adults with intellectual disability: A scoping review and pharmacological considerations

Sophie Lonchamp^{1,2} | Fabienne Gerber² | Jean-Michel Aubry³ | Jules Desmeules⁴ | Markus Kosel² | Marie Besson^{1,5}

¹Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Psychopharmacology Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

²Division of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry and Mental Health, Unit for Intellectual Disabilities and Autism in Adults, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

³Division of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry and Mental Health, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁴Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁵Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Intensive care and Pharmacology, Multidisciplinary Pain Center, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Correspondence

Sophie Lonchamp, Psychopharmacology Unit, Belle-idée, Chemin du Petit Bel-Air 2, 1226 Chêne-Bourg.
Email: sophie.lonchamp@hcuge.ch

Abstract

Background and Objective: Having to deal on a daily routine with prescriptions in adults with intellectual disability (ID), we systematically reviewed the literature on the specificities of pain interventions in that population, focusing on medication and trying to gather practical information on appropriate pain treatments. Given the scarcity of the literature on the topic, we also discussed the pharmacological considerations to be taken into account when prescribing analgesic drugs in that vulnerable population.

Databases and Data Treatment: Articles on pain and ID were searched in the Medline and Google scholar electronic databases using the key words "Intellectual Disability," "Developmental Disability" and specific keywords for pharmacological and non-pharmacological pain interventions. Preset outcomes about pharmacological treatment specificity, efficacy and safety were then collected.

Results: One hundred and fifty-two articles were found and 16 were retained based on our inclusion and exclusion criteria. Of the 16 articles, five were topical reviews. Among the 11 remaining articles, five discussed pharmacological interventions, four considered non-pharmacological interventions and two discussed both. As anticipated, the literature matching our specific outcomes about the pharmacological treatment of pain was scarce and for the most part not designed to answer the questions of specificity, efficacy and safety of pain treatment in adults with ID.

Conclusion: The specificity of analgesic treatments in adults with ID is a totally unexplored domain. In the absence of clinical guidelines, pharmacological facts—such as inter-individual variability in drug response, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions, frequent co-morbidities and ease of administration—must be systematically integrated, when prescribing in the population of adults with ID.

Significance: This review synthesizes the state of research on pain interventions in adults with ID and is one of the rare articles addressing the specificities of analgesic prescriptions in this population.

1 | INTRODUCTION

Adults with intellectual disability (ID) are considered among the most vulnerable population from a healthcare point of view and belong to the targeted population retained

for the 2019 Global Year Against Pain of the International Association for the Study of Pain (IASP).

Intellectual disability may have multiple origins, involving various brain areas and functions related to pain processing, but there is still an ongoing belief that adults with

ID have a higher pain threshold than the general population (Beacroft & Dodd, 2010; Kerr & Wilkinson, 2006). As an example, the interview of a panel of health professionals in residential settings for adults with ID showed that a third of the staff agreed with the statement that “people with learning disabilities have a higher pain threshold than people without a learning disability.” Furthermore, only over half of the staff would offer medication if they suspected the person was in pain (Beacroft & Dodd, 2010).

On the one hand, this misconception is highly related to the challenges of pain assessment in adults with ID. People with severe ID may be less expressive than the general population, leading to believe that they do not experience pain. Moreover, adults with ID may have difficulties communicating their pain, even when they are verbal (Findlay, Williams, & Scior, 2014) and may elicit idiosyncratic and atypical responses or attitudes to pain such as “freezing” or stereotyped movements (De Knecht & Scherder, 2011; Dubois, Capdevila, Bringuier, & Pry, 2010; Foley & McCutcheon, 2004).

On the other hand, in clinical practice, non-specific changes in behaviour or behavioural disorders may be subjectively interpreted as pain manifestations by the caregivers, leading to analgesic prescription without systematic evaluation of the symptom or of drug indication or efficacy.

Hence, the very first key step for adequate pain management in adults with ID is the use of one of the validated pain assessment tools adapted to the individual patient's cognitive ability (Boerlage et al., 2013; Doody & Bailey, 2019; McGuire & Kennedy, 2013; Symons, Shinde, & Gilles, 2008). Moreover, before making the diagnosis, one should develop a working hypothesis on the potential origin of pain and perform the appropriate clinical and paraclinical exams (Doody & Bailey, 2019).

When looking at literature on pain management in adults with ID, the question of pain assessment is fairly represented, but literature on specificities of pain management in that population, and pharmacological interventions in particular, is scarce. However, this topic deserves special attention, since adults with ID are frequently suffering for various somatic and psychiatric co-morbidities, often leading to polymedication, risk of drug–drug interactions and adverse effects. Moreover, pharmacodynamic properties of analgesics may be modified in adults with ID, as most of these drugs have a central mechanism of action (Mafra & Fodale, 2006; Mafra, Schifilliti, & Fodale, 2006).

Having to deal on a daily routine with prescriptions in adults with ID, we reviewed the literature on the specificities of pain interventions in that population, with a focus on medication, trying to gather practical information or recommendations on appropriate pain treatment. Given the scarcity of the literature on the topic, we also discussed specific pharmacological considerations needed to be considered when prescribing in that vulnerable population.

2 | MATERIALS AND METHODS

The research questions of the literature review were the following: what kind of pharmacological interventions were specifically described in the literature and were there any data on efficacy and safety of these interventions in adults with ID. We then broadened the search to non-pharmacological interventions.

For this scoping review, Medline and Google scholar databases were searched systematically for articles on pain interventions in ID, without limits for year of publication. The used keywords were "Intellectual Disability"[Mesh] and "Developmental Disabilities"[Mesh], "Analgesics"[Mesh], "Pain"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh] and "Pain Management"[Mesh]. For non-pharmacological interventions, the following keywords were searched: "Relaxation Therapy"[Mesh], "Psychotherapy"[Mesh], "Massage"[Mesh], "Patient Comfort"[Mesh], "Hypnosis"[Mesh] and "Physical Therapy Modalities"[Mesh]. References in retrieved articles were also included, when appropriate.

Due to the scarcity of the data, the following wide-range inclusion criteria were chosen: All types of ID (e.g. genetic syndromes or non-syndromic ID), adults with ID aged 18 or older, articles including at least one adult with ID, all types of literature (interventional and epidemiological studies, qualitative research, case reports, topical reviews, expert opinion articles, brief reports), articles in which pain intervention was a primary or a secondary outcome or only a part of the discussion and articles in English or French. For the same reason, exclusion criteria were restricted to non-human studies and children-only studies.

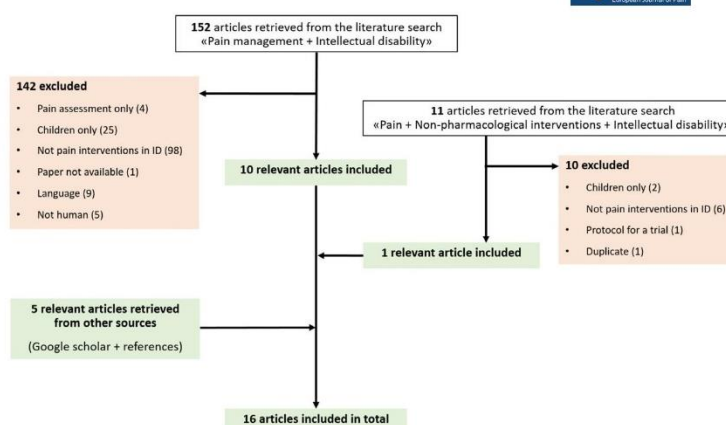
When available, we extracted the following preset outcomes for each article retrieved: type of study, aims of the study, population, size of the studied population, type of pain, drugs, posology, treatment duration, efficacy, adverse events and comedication.

3 | RESULTS

A total of 152 articles were found. One hundred and forty-two were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Eleven more articles were found using specific keywords for non-pharmacological interventions. Of these, 10 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Five more relevant articles from the Google scholar database and from references found in previous articles were then added. In total, 16 articles were included (Figure 1).

3.1 | Articles matching our preset outcomes

Of the 16 articles included, 11 matched at least some of our preset outcomes. They are summarized in Tables 1–3.

FIGURE 1 Flowchart for the scoping review process

Four clinical studies and one case report discussed some specificities of pharmacological interventions (Table 1). These clinical studies were epidemiological; two were retrospective and two were prospective. Only one included a controlled group. Modalities of analgesic use were always a secondary outcome. Type of pain was mostly nociceptive. Drugs were classical analgesics, as recommended by the WHO ladder (paracetamol, NSAIDs and opioids). Efficacy data were only reported in the two studies assessing dysmenorrhea management and did not seem different from results in the general population (Hamilton, Marshal, Sucato, & Murray, 2012; Quint, Elkins, Sorg, & Kope, 1999). Adverse effects were only mentioned in two articles, the case report on tramadol safety (Uysal et al., 2011) and the retrospective observational study looking at perioperative opioids consumption in dental surgery as well as post-operative complications such as nausea/vomiting and agitation that may be related to opioids intake (Conner, Musser, Colpitts, Laochamroonvorapongse, & Koh, 2017). Comedications were mentioned in one study only (Boerlage et al., 2013).

Two articles discussed both pharmacological and non-pharmacological interventions (Table 2). One was a qualitative work aiming at describing older and demented peoples' need in terms of pain management (Kerr & Wilkinson, 2006). According to the aim of that study, detailed information about pain intervention was missing. The second article described modalities of chronic pain management in adults with ID living in communities or with their families based on their caregivers report, without clear efficacy data (McGuire, Daly, & Smyth, 2010).

Four articles described non-pharmacological interventions only (Table 3). Two were case reports concerning relaxation training (Lewis, Bell, & Gillanders, 2007; Michultka, Poppen, & Blanchard, 1988), another one was a pilot study on cognitive behavioural therapy (CBT) for chronic pain (McManus, Treacy, & McGuire, 2014) and the last was a report on a program of abdominal massage for constipation

(Connor, Hunt, Lindley, & Adams, 2014). All articles described alleviation of pain in the short-term but without clearly describing how this was measured.

3.2 | Articles not matching our preset outcomes

Of the 16 articles included, five did not match our preset outcomes, although having been selected according to keywords and inclusion criteria. Four were narrative reviews (Mafra & Fodale, 2006; Mafra et al., 2006; McGuire & Kennedy, 2013; Symons et al., 2008) and one was a brief report (Doody & Bailey, 2019). They are nevertheless briefly summarized below.

In their brief report, Doody and Bailey (2019) give a general and comprehensive overview on the multidimensional aspect of pain, the need of an integrative approach, the importance of assessment and accurate documentation and the need to stick to the best practice guidelines in pain management. Regarding pharmacological interventions, general principles on pain management such as relieving pain and minimizing adverse effects are underscored. Choosing treatment according to the nature of pain (nociceptive vs. neuropathic) and WHO ladder is detailed. As for non-pharmacological interventions, the different techniques and their rationale are presented (Doody & Bailey, 2019).

In their topical review, McGuire and Kennedy (2013) focused on chronic pain, on the challenge of pain assessment and the need of using existing validated tools, as well as on promising new tools such as neuroimaging and electrophysiological exploration. Those tools would allow to better diagnose pain in people with ID. In terms of intervention, the potential of a cognitive and behavioural approach is described, as well as the potential of innovative techniques such as virtual reality (McGuire & Kennedy, 2013).

Mafra and Fodale (2006) published a topical review on opioids and Down syndrome, discussing in depth opioid

TABLE 1 Articles discussing pharmacological interventions

	Type of study	Aims	Population	N	Type of pain	Drugs
Epileptic seizure following IV tramadol in a patient with mental retardation and cerebellar ataxia. Uysal et al. (2011)	Case report	Tramadol safety in people with brain alteration and electrolytes imbalance	42-year-old female with intellectual disability and cerebellar ataxia	1	Post-operative pain	Fentanyl Tramadol Paracetamol Diclofenac
Prevalence of pain in institutionalized adults with intellectual disabilities: a cross-sectional approach. Boerlage et al. (2013)	Epidemiological cross-sectional study	Pain prevalence and analgesic use	Children and adults with an intellectual disability (median age 43 years)	255	Not mentioned	Paracetamol: <i>n</i> = 20 NSAID: <i>n</i> = 8 Fentanyl: <i>n</i> = 1
Rett Syndrome and Menstruation Hamilton et al. (2012)	Epidemiological web-based survey	Prevalence, frequency, severity of dysmenorrhea and PMS, treatment attempts and perceived effectiveness.	Girls and women with Rett syndrome (10–25 years old)	21	Dysmenorrhea	Paracetamol Ibuprofen
Perioperative opioid administration in children with and without developmental delay undergoing outpatient dental surgery. Conner et al. (2017)	Retrospective controlled observational study	Perioperative opioid administration during surgery and related agitation and nausea/vomiting	Patients developmental disability aged 1–20.9 years (mean = 9.8 years)	1,145	Dental surgery (extraction/restoration under general anaesthesia)	Preoperative: Paracetamol: <i>n</i> = 139 Intraoperative: Morphine: <i>n</i> = 101 Fentanyl <i>n</i> = 142 Ketorolac <i>n</i> = 118 Topical Lidocaine <i>n</i> = 110 Post-operative Morphine: <i>n</i> = 27 Fentanyl: <i>n</i> = 8
The treatment of cyclical behavioral changes in women with mental disabilities. Quint et al. (1999)	Retrospective chart analysis	Presence and documentation of cyclical behavioural changes level of retardation type of behaviour, treatment modalities and results	Women with developmental disabilities (10–52 years)	574	Dysmenorrhea	NSAID <i>n</i> = 46 mostly ibuprofen (numbers not given)

pharmacokinetics and pharmacodynamics within the perspective of potential alteration in opioid pathways in the target population. Clues on perioperative opioid dosing and adverse effects are given on the basis of case reports (Mafrica & Fodale, 2006).

The same team published a topical review on pain pathophysiology in relation with alteration in the central nervous

system, neurotransmitters and pain transmission in Down syndrome, stressing the fact that these factors must be taken into account when choosing an analgesic drug (Mafrica et al., 2006).

Symons et al. (2008) wrote a non-exhaustive review aiming at defining pain in relation to ID, describing the type of assessment tools required to improve evaluation of pain in that

Posology	Treatment duration	Efficacy	Adverse effect	Comedications
Fentanyl 1.5 µg/kg for anaesthesia induction; Tramadol: 280 mg over 10 hr after surgery; Post-operative analgesia: Paracetamol: 2 g iv Diclofenac: 2 × 75 mg im	Not clearly specified, at least 4 days after the intervention	Not clearly specified but patient was discharged at the 4th post-operative day	Generalized tonic-clonic seizure attack	Not mentioned
Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Listed (anticonvulsants, benzodiazepines, antipsychotics, hypnotics, antispastics, antidepressants, lithium, corticosteroids)
Not mentioned	Not mentioned	Dysmenorrhea: Ibuprofen reported by 33% as “very effective”, Paracetamol reported as “very effective” by 9.5% of parents/caregivers PMS: Ibuprofen reported as “very effective” by 24%, Paracetamol reported as “very effective” by 9.5% of parents/caregivers	Not mentioned	Not mentioned
Intraoperative: 2.41 (2,46) mg/kg morphine equivalent Post-operative: 1.44 (1.95) mg/kg morphine equivalent	Not mentioned for post-operative	Not specified	Nausea/vomiting: $n = 15$ (6%) may be multifactorial agitation: $n = 8$ (3%)	Not mentioned
When ibuprofen, 600 mg every 6 hr	Given systematically from a few days before the menstrual flow or when the behaviour started, to the cessation of the menses	Of 46 patients who received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), 30 (65%) showed improvement, 10 (21%) showed no improvement, and two patients (4%) showed worsening symptoms	Not mentioned	Not mentioned

population and presenting the social context of pain in people with ID, focusing on beliefs and bias surrounding care and practice. A section was devoted to pharmacological response in that population. Despite the lack of clear epidemiological data, pharmacological treatment failure was suggested by evidence in the form of clinical observations and the authors listed some of the reasons underlying that impression. They inferred

that treatment failure was linked to inter-individual variability related to genetic polymorphism of analgesic metabolizing enzymes or to drug–drug interactions in that polymedicated population. The authors stressed the need of documenting potential drug–drug interaction and patient reaction to drugs in order to improve prescription and prevent severe drug adverse effects (Symons et al., 2008).

TABLE 2 Articles discussing both pharmacological and non-pharmacological interventions

	Type of study	Aims	Population	N	Type of pain	Intervention	Posology	Treatment duration	Efficacy	Adverse Effect	Comedications
Responding to pain needs of people with a learning disability/intellectual disability and dementia: What are the key lessons? Kerr and Wilkinson (2006)	Qualitative research, and case studies/interviews	Pain needs of people with ID and dementia	Older people with learning disability and dementia	Case studies: $n = 3$	Mainly osteoarthritis in the given examples	Pharmacological treatment (not specified, but according to the WHO ladder)	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Chronic pain in people with an intellectual disability: under-recognized and under-treated? McGuire et al. (2010)	Epidemiological study; questionnaire sent to the caregivers	Nature, prevalence and impact of chronic pain, chronic pain prevalence and treatment	Adults with ID	157 in total, Pain intervention: $n = 20$	Chronic pain Nociceptive Abdominal musculoskeletal	Pharmacological: paracetamol and ibuprofen: $n = 8$ Non-pharmacological: physiotherapy: $n = 2$ psychotherapy: $n = 1$	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned

TABLE 3 Articles discussing non-pharmacological interventions

	Type of study	Aims	Population	N	Type of pain	Intervention	Treatment duration	Efficacy
Relaxation training as a treatment for chronic headaches in an individual having severe developmental disabilities. Michultka et al. (1988)	Case report	Relaxation for chronic headaches	29-year-old male with severe developmental disability	1	Chronic headaches	Behavioral Relaxation Training (BRT)	Ten 30 min training sessions	The relaxing behaviours were learnt to a proficiency of 80% and improved to a 90% proficiency at 3-month follow-up. Headache complaints were reduced by 48% and analgesic medication consumption (aspirin, paracetamol, caffeine) by 51% as assessed during a 2-month post-treatment evaluation
Managing chronic pain in people with learning disabilities: a case study Lewis et al. (2007)	Case report	Chronic pain management	32-year-old woman with mild/moderate learning disability	1	Post-traumatic chronic pain (right leg) in a patient with post-stroke left hemiparesis	Relaxation and adapted CBT	Weekly sessions for 4 months	Improvement over a 4-month period. Lower levels of pain (based on the Fear and Avoidance Pain Scale) and anxiety (based on the Glasgow Anxiety Scale)
Cognitive behavioural therapy for chronic pain in people with an intellectual disability: a case series using components of the Feeling Better programme. McManus et al. (2014)	Interventional pilot study; self-evaluation of eight sessions CBT for pain management	Efficacy of CBT for pain management	Subjects with mild ID (28–59 years old)	5	Chronic musculoskeletal pain	CBT (from the Feeling Better program)	40 min CBT, twice a week for 4 weeks	Improved knowledge, wellness and coping skills (based on pain knowledge and coping strategies questionnaires developed specifically for this study). Improvement not maintained at 1-month follow-up
Using abdominal massage in bowel management Connor et al. (2014)	Report of a special program implementation	Abdominal massage for constipation	Children and adults in a care home with a learning disability	4	Constipation	Abdominal massage for constipation pain	Not mentioned	Based on questionnaires and comments sent to the caregivers/family members helped to relieve discomfort and pain caused by chronic constipation and improved quality of life and decreased laxative intake

4 | DISCUSSION

As anticipated, the literature matching our specific outcomes about pain pharmacological treatment was scarce and mostly not designed to answer the questions of specificity, efficacy and safety of pain pharmacological treatments in adults with ID. Regarding the type of pain, data on medication were mainly available for acute, nociceptive pain, whereas neuropathic pain remained unexplored.

As to chronic pain, approaches such as Behavioral Relaxation Training or adapted CBT were described, when actionable, and physical approaches were mentioned in three articles only (Connor et al., 2014; Kerr & Wilkinson, 2006; McGuire et al., 2010).

This lack of data was not surprising, since adults with ID are one of the most vulnerable population and are systematically excluded from clinical trials, due to their frailty and their difficulty to consent (Doody, 2018). As a consequence, pharmacological pain treatment remains empirical and case-based.

Despite the many statements encouraging to take specificities of adults with ID into account when prescribing analgesics, relying on the WHO ladder principles for analgesia, as is the case for the general population, is still the rule (Doody & Bailey, 2019).

Therefore, we have tried to give deeper thoughts to relevant pharmacological facts, when prescribing for adults with ID.

First of all, in a population where pain is difficult to assess, drugs whose plasma concentration is subject to a large inter-individual variability should not be favoured. Inter-individual variability in analgesic response is a multifactorial phenomenon, but one of the well-described and predictable factors is the genetic polymorphism of the enzymes involved in drug metabolism. For example, codeine is a prodrug that has no analgesic effect and needs to be bioactivated into morphine by the cytochrome p450 family, namely the CYP2D6 isoform. CYP2D6 is encoded by a highly polymorphic gene. Individuals can be classified into four phenotypic groups, which are predicted by the number of functional alleles. In the Caucasian population, poor metabolizers (PMs; 5%–10%), intermediate metabolizers, extensive metabolizers (EMs) and ultra-rapid metabolizers (UMs; 5%–10%) are described (Samer, Lorenzini, Rollason, Daali, & Desmeules, 2013). This genetic polymorphism causes substantial variability in the analgesic effects of codeine (Desmeules, Gascon, Dayer, & Magistris, 1991). Likewise, tramadol needs to be metabolized by the CYP2D6 into its main opioid metabolite, while the parent compound has a monoaminergic activity. Among strong opioids, oxycodone follows the same route to be metabolized into a more potent metabolite than the parent compound (Samer et al., 2010). CYP2D6 polymorphism is also known to be involved in response to tricyclic antidepressants,

which have been widely studied in neuropathic pain. This difference of activity requires, for example, a 10-fold dose increase of nortriptyline in UM compared to EM and to a 10-fold dose decrease in PM compared to EM (Meyer, 2004). Recommendations for dosage adaptation according to CYP2D6 polymorphism are now available (PharmGKB Dosing Guidelines).

In the same line, another point to be considered is that adults with ID are often polymedicated, notably with psychotropic drugs, which can lead to pharmacokinetic drug–drug interactions involving CYP2D6 and other p450 cytochrome isoenzymes. These interactions result in what is called phenotypic switch. For example, an extensive CYP2D6 metabolizer may become a phenotypically PM when receiving a strong CYP2D6 inhibitor such as the antidepressant paroxetine (Ogu & Maxa, 2000). Antiepileptic drugs may increase the metabolism of several analgesics due to their inducing properties or may modify the unbound fraction by competition for protein-binding sites (Doody & Valkenburg, 2019; Kofke, 2010). This was the case in patients receiving carbamazepine and phenytoin who required an increased dose of fentanyl compared to controls without antiepileptic medication (Tempelhoff, Modica, & Spitznagel, 1990). Table 4 lists the common prescribed psychotropic drugs that may be involved in clinically relevant drug–drug interactions with analgesics in that population.

Among weak opioids, tapentadol has monoaminergic properties together with opioid activity. However, in contrast with tramadol, both activities are related to the parent compound, bypassing the need of the metabolic step through the CYP2D6 pathway. Besides, tapentadol is mainly metabolized through glucuronidation. From a pharmacokinetic point of view, tapentadol may be considered as a good option to limit metabolic sources of inter-individual variability in patients on psychotropic medication. The same assumption may be made with buprenorphine, mainly eliminated via glucuronidation. Likewise, among strong opioids, morphine or hydromorphone, that are metabolized by glucuronidation, would be better choices than oxycodone or fentanyl, that are metabolized by the CYP3A4 isoenzyme whose variability is also well documented.

Polymedication in adults with ID leads to another concern, namely pharmacodynamic drug–drug interactions, notably with psychotropic drugs which are often prescribed because of frequent psychiatric disorders and challenging behaviours (Boerlage et al., 2013; Bradley, Summers, Wood, & Bryson, 2004; De Winter, Jansen, & Evenhuis, 2011; Deb, Thomas, & Bright, 2001; Doody & Valkenburg, 2019; Mafra & Fodale, 2006; Nøttestad & Linaker, 2003; Scheifes, Egberts, Stolker, Nijman, & Heerdink, 2016; Symons et al., 2008). These pharmacodynamic drug–drug interactions lead to an increased risk of adverse events. The concomitant ingestion of serotonergic drugs (namely antidepressants such as SSRIs, MAO inhibitors and to a lesser extent SNRIs and

TABLE 4 Commonly prescribed psychotropic drugs that may be involved in clinically relevant drug–drug interactions with analgesics

Drug class	Interacting psychotropic drugs	Nature of the interaction with cytochromes P450	Analgesic drugs concerned by the interaction
Antidepressant	Paroxetine, fluoxetine, sertraline, duloxetine	CYP2D6 inhibitor	Tramadol, codeine, oxycodone
	Paroxetine, fluoxetine	CYP2C9 inhibitor	Most NSAIDs
Antipsychotic	Haloperidol, thioridazine, risperidone	CYP2D6 inhibitor	Tramadol, codeine, oxycodone
	Quetiapine	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 inhibitor	Tramadol, codeine, oxycodone, most NSAIDs, buprenorphine, fentanyl, methadone, lidocaine
Antiepileptic	Valproate	CYP2D6 and CYP2C9 inhibitor	Tramadol, codeine, oxycodone, most NSAIDs
	Carbamazepine	CYP2C9 inducer CYP3A4 inducer	Most NSAIDs Tramadol, codeine, oxycodone, buprenorphine, fentanyl

tricyclic antidepressants) and tramadol can increase the risk of serotonergic syndrome occurrence (Abadie et al., 2015; Park, Wackernah, & Stimmel, 2014). The risk is further increased when the concomitant drug is a CYP2D6 inhibitor, since the monoaminergic activity of tramadol may be more pronounced due to the decreased metabolism. The concomitant ingestion of opioids and benzodiazepines is linked to an increased risk of respiratory depression. Benzodiazepines, barbiturates, other anxiolytics, sedating antidepressants, antihistamine H1 sleeping pills, pregabalin and antipsychotics, when associated with opioids, increase the risk of depression of the central nervous system. The deleterious potential of these pharmacodynamic drug–drug interactions may be reinforced in Down syndrome, in which sleep apnoea is a well-described co-morbidity (Capone et al., 2018; Mafria & Fodale, 2006). Furthermore, tramadol and tapentadol can increase the epileptogenic potential of antidepressants, antipsychotics and other drugs with epileptogenic potential (e.g. THC). Another less common potential pharmacodynamic drug–drug interaction is connected to naltrexone administration. Naltrexone may be indicated for the treatment of self-injurious behaviour (Mafria & Fodale, 2006; Rana, Gormez, & Varghese, 2013), as well as compulsive and dissociative disorders (Orihuela-Flores, Deriaz, & Carminati, 2010) in adults with ID. As an opioid antagonist, naltrexone may decrease opioid efficacy. Finally, other simple considerations should be taken into account, such as the ease of administration. For example, buprenorphine has a low bioavailability and thus needs to be administered sublingually for around 5 min, which may be a problem for adults with communication and comprehension problems (Elkader, 2005; Welsh & Valadez-Meltzer, 2005). Transcutaneous devices may be easier routes of administration.

In the absence of literature on the specificities of the analgesic treatment in adults with ID, all these pharmacological considerations should be systematically assessed and documented on an individual basis before choosing the appropriate analgesics, taking into account the patient co-morbidities and comedication.

5 | CONCLUSIONS

Our literature review was not very informative for our preset outcomes, but it showed that the widespread clinical impression was that people with ID are actually very often in pain, leading to analgesic trials but lacking systematic evaluations and efficacy assessments. These observations are an incentive to conduct specific research on the topic in that population. Due to the lack of data, the proposed pharmacological considerations remain theoretical concepts, which need to be tested for their clinical relevance and efficacy in a systematic way. Prescribing tools, integrating evaluation tools for adults with ID and drug treatment proposals based on pain intensity, as well as on pharmacological considerations are urgently needed.

REFERENCES

- Abadie, D., Rousseau, V., Logerot, S., Cottin, J., Montastruc, J.-L., & Montastruc, F. (2015). Serotonin syndrome: Analysis of cases registered in the French pharmacovigilance database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 1. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000344>
- Beacroft, M., & Dodd, K. (2010). Pain in people with learning disabilities in residential settings—The need for change. *British Journal of Learning Disabilities*, 38(3), 201–209. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3156.2009.00593.x>

- Boerlage, A. A., Valkenburg, A. J., Scherder, E. J. A. A., Steenhof, G., Effing, P., Tibboel, D., & van Dijk, M. (2013). Prevalence of pain in institutionalized adults with intellectual disabilities: A cross-sectional approach. *Research in Developmental Disabilities, 34*(8), 2399–2406. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.04.011>
- Bradley, E. A., Summers, J. A., Wood, H. L., & Bryson, S. E. (2004). Comparing rates of psychiatric and behavior disorders in adolescents and young adults with severe intellectual disability with and without autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 34*(2), 151–161. <https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000022606.97580.19>
- Capone, G. T., Chicoine, B., Bulova, P., Stephens, M., Hart, S., Crissman, B., ... Smith, D. (2018). Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A, 176*(1), 116–133. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38512>
- Conner, E. R., Musser, E. D., Colpitts, K. M., Laochamroonvorapongse, D. L., & Koh, J. L. (2017). Perioperative opioid administration in children with and without developmental delay undergoing outpatient dental surgery. *Journal of Clinical Anesthesia, 37*, 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.12.006>
- Connor, M., Hunt, C., Lindley, A., & Adams, J. (2014). Using abdominal massage in bowel management. *Nursing Standard, 28*(45), 37–42. <https://doi.org/10.7748/ns.28.45.37.e8661>
- De Knecht, N., & Scherder, E. (2011). Pain in adults with intellectual disabilities. *Pain, 152*(5), 971–974. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.001>
- De Winter, C. F., Jansen, A. A. C., & Evenhuis, H. M. (2011). Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability: A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research, 55*(7), 675–698. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01390.x>
- Deb, S., Thomas, M., & Bright, C. (2001). Mental disorder in adults with intellectual disability. 1: Prevalence of functional psychiatric illness among a community-based population aged between 16 and 64 years. *Journal of Intellectual Disability Research, 45*(6), 495–505. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2001.00374.x>
- Desmeules, J., Gascon, M.-P., P., Dayer, P., & Magistris, M. (1991). Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *European Journal of Clinical Pharmacology, 41*(1), 23–26. <https://doi.org/10.1007/BF00280101>
- Doody, O. (2018). Ethical challenges in intellectual disability research. *Mathews Journal of Nursing and Health Care, 1*(1), 005.
- Doody, O., & Bailey, M. E. (2019). Interventions in pain management for persons with an intellectual disability. *Journal of Intellectual Disabilities, 23*(1), 132–144. <https://doi.org/10.1177/1744629517708679>
- Doody, O., & Valkenburg, A. J. (2019). *Pain in cognitive impairment, not dementia-related: Management*. <https://doi.org/10.1177/1744629517708679>
- Dubois, A., Capdevila, X., Bringuiet, S., & Pry, R. (2010). Pain expression in children with an intellectual disability. *European Journal of Pain, 14*(6), 654–660. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.10.013>
- Elkader, A., & Sproule, B. (2005). Buprenorphine: Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics, 44*(7), 661–680. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544070-00001>
- Findlay, L., Williams, A. C. D. C., & Scior, K. (2014). Exploring experiences and understandings of pain in adults with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research, 58*(4), 358–367. <https://doi.org/10.1111/jir.12020>
- Foley, D. C., & McCutcheon, H. (2004). Detecting pain in people with an intellectual disability. *Accident and Emergency Nursing, 12*(4), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.aen.2004.06.002>
- Hamilton, A., Marshal, M. P., Sucato, G. S., & Murray, P. J. (2012). Rett syndrome and menstruation. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 25*(2), 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.11.002>
- Kerr, D., & Wilkinson, H. (2006). Responding to pain needs of people with a learning disability/intellectual disability and dementia: What are the key lessons? *International Journal on Disability and Human Development, 5*(1), 69–75. <https://doi.org/10.1515/IJDHD.2006.5.1.69>
- Kofke, W. A. (2010). Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. *Current Opinion in Anaesthesiology, 23*(3), 391–399. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328339250b>
- Lewis, S., Bell, D., & Gillanders, D. (2007). Managing chronic pain in people with learning disabilities: A case study. *British Journal of Learning Disabilities, 35*(2), 93–98. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3156.2007.00437.x>
- Mafrica, F., & Fodale, V. (2006). Opioids and Down's syndrome. *Journal of Opioid Management, 2*(2), 93. <https://doi.org/10.5055/jom.2006.0015>
- Mafrica, F., Schifilliti, D., & Fodale, V. (2006). Pain in Down's syndrome. *The Scientific World Journal, 6*, 140–147. <https://doi.org/10.1100/tsw2006.27>
- McGuire, B. E., Daly, P., & Smyth, F. (2010). Chronic pain in people with an intellectual disability: Under-recognised and under-treated? *Journal of Intellectual Disability Research, 54*(3), 240–245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01254.x>
- McGuire, B. E., & Kennedy, S. (2013). Pain in people with an intellectual disability. *Current Opinion in Psychiatry, 26*(3), 270–275. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835fd74c>
- McManus, S., Treacy, M., & McGuire, B. E. (2014). Cognitive behavioural therapy for chronic pain in people with an intellectual disability: A case series using components of the Feeling Better programme. *Journal of Intellectual Disability Research, 58*(3), 296–306. <https://doi.org/10.1111/jir.12018>
- Meyer, U. A. (2004). Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics, 5*(9), 669–676. <https://doi.org/10.1038/nrg1428>
- Michultka, D. M., Poppen, R. L., & Blanchard, E. B. (1988). Relaxation training as a treatment for chronic headaches in an individual having severe developmental disabilities. *Biofeedback and Self-Regulation, 13*(3), 257–266. <https://doi.org/10.1007/BF00999174>
- Nøttestad, J. A., & Linaker, O. M. (2003). Psychotropic drug use among people with intellectual disability before and after deinstitutionalization. *Journal of Intellectual Disability Research, 47*(Pt 6), 464–471. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2003.00511.x>
- Ogu, C. C., & Maxa, J. L. (2000). Drug interactions due to cytochrome P450. *Baylor University Medical Center Proceedings, 13*(4), 421–423. <https://doi.org/10.1080/08998280.2000.11927719>
- Orihuela-Flores, M., Deriaz, N., & Carminati, G. G. (2010). Naltrexone in adults with intellectual disability improves compulsive and dissocial disorders: A case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 34*(6), 1137–1138. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.003>
- Park, S. H., Wackernah, R. C., & Stimmel, G. L. (2014). Serotonin syndrome: Is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *Journal of Pharmacy Practice, 27*(1), 71–78. <https://doi.org/10.1177/0897190013504957>

- PharmGKB Dosing Guidelines. (n.d.). Retrieved from <https://www.pharmgkb.org/guidelines>
- Quint, E. H., Elkins, T. E., Sorg, C. A., & Kope, S. (1999). The treatment of cyclical behavioral changes in women with mental disabilities. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, *12*(3), 139–142. [https://doi.org/10.1016/S1038-3188\(99\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S1038-3188(99)00006-6)
- Rana, F., Gormez, A., & Varghese, S. (2013). Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009084.pub2>
- Samer, C. F., Daali, Y., Wagner, M., Hopfgartner, G., Eap, C. B., Rebsamen, M. C., ... Desmeules, J. A. (2010). The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *British Journal of Pharmacology*, *160*(4), 907–918. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x>
- Samer, C. F., Lorenzini, K. I., Rollason, V., Daali, Y., & Desmeules, J. A. (2013). Applications of CYP450 testing in the Clinical Setting. *Molecular Diagnosis & Therapy*, *17*(3), 165–184. <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0028-5>
- Scheifes, A., Egberts, T. C. G., Stolker, J. J., Nijman, H. L. I., & Heerdink, E. R. (2016). Structured medication review to improve pharmacotherapy in people with intellectual disability and behavioural problems. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *29*(4), 346–355. <https://doi.org/10.1111/jar.12183>
- Symons, F. J., Shinde, S. K., & Gilles, E. (2008). Perspectives on pain and intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, *52*(4), 275–286. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.01037.x>
- Tempelhoff, R., Modica, P. A., & Spitznagel, E. L. (1990). Anticonvulsant therapy increases fentanyl requirements during anaesthesia for craniotomy. *Canadian Journal of Anaesthesia*, *37*(3), 327–332. <https://doi.org/10.1007/BF03005584>
- Uysal, H. Y., Dikmen, B., Inan, N., Eruyar, S., Yarkan Uysal, H., Bilimgut, B., ... Eruyar, S. (2011). Epileptic seizure following IV tramadol in a patient with mental retardation and cerebellar ataxia. *Pain Medicine*, *12*(5), 833–836. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01079.x>
- Welsh, C., & Valadez-Meltzer, A. (2005). Buprenorphine: A (relatively) new treatment for opioid dependence. *Psychiatry*, *2*(12), 29–39.

How to cite this article: Lonchamp S, Gerber F, Aubry J-M, Desmeules J, Kosel M, Besson M. Pain interventions in adults with intellectual disability: A scoping review and pharmacological considerations. *Eur J Pain*. 2020;00:1–11. <https://doi.org/10.1002/ejp.1547>

Mise au point sur la prise en charge de la douleur chez les patients adultes atteints de déficience intellectuelle

Focus on Pain Management in Adults with Intellectual Disabilities

S. Lonchampt · F. Gerber · J.-M. Aubry · J. Desmeules · M. Kosel · M. Besson

© Lavoisier SAS 2020

Résumé Devant faire face quotidiennement aux problèmes de prescription chez les adultes présentant une déficience intellectuelle en contexte hospitalier et étant fréquemment confrontés à la question de la prescription d'un antalgique, nous avons mené une réflexion sur les spécificités à prendre en compte dans cette population sur la base des données de la littérature, de considérations pharmacologiques et de notre expérience clinique. Cette réflexion s'organise en trois étapes : sources de douleurs fréquentes dans cette population, méthodes d'évaluation de la douleur et spécificités pharmacologiques de cette population.

Mots clés Déficience intellectuelle · Douleur · Analgésie · Pharmacologie

Abstract Having to deal on a daily routine with prescription issues in adults with intellectual disabilities (ID) in hospital settings and being frequently confronted with the issue of analgesic prescription, we have discussed the specificities to consider in this population based on data obtained from the literature, pharmacological considerations and our clinical experience. This reflection is organized in three steps: common sources of pain in this population, methods for pain assessment, and pharmacological specificities of this population.

Keywords Intellectual disability · Pain · Analgesia · Pharmacology

Contexte

Les adultes ayant une déficience intellectuelle (DI) sont particulièrement vulnérables du point de vue des soins en général et font partie d'une des populations cibles choisies en 2019 par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) dans le cadre de sa campagne « Global Year Against Pain » [1].

La DI peut avoir des origines multiples, potentiellement associées avec des lésions des zones cérébrales impliquées dans la transmission du stimulus douloureux, mais la croyance que les adultes présentant une DI ont un seuil de douleur plus élevé que la population générale persiste encore souvent [2,3]. Par exemple, l'interview d'un panel de professionnels de la santé en milieu résidentiel, pour adultes présentant une DI en Angleterre, a montré qu'un tiers du personnel était d'accord avec l'énoncé selon lequel les personnes ayant des troubles d'apprentissage ont un seuil de douleur plus élevé que celles sans troubles. Seule la moitié du personnel répondait qu'elle proposerait un antalgique en cas de suspicion de douleur [2].

Cette idée reçue est étroitement liée aux défis de l'évaluation de la douleur chez les adultes présentant une DI. En effet, les personnes présentant une DI grave peuvent être

S. Lonchampt (✉) · M. Besson
Unité de psychopharmacologie,
service de pharmacologie et toxicologie cliniques,
département de médecine aiguë,
hôpitaux universitaires de Genève, 1226, Thônex, Suisse
e-mail : sophie.lonchampt@hcuge.ch

S. Lonchampt · F. Gerber · M. Kosel
Unité de psychiatrie du développement mental,
service des spécialités psychiatriques,
département de psychiatrie et santé mentale,
hôpitaux universitaires de Genève, 1226 Thônex, Suisse

J.-M. Aubry
Service des spécialités psychiatriques,
département de psychiatrie et santé mentale,
hôpitaux universitaires de Genève, 1201 Genève, Suisse

J. Desmeules
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques,
département de médecine aiguë,
hôpitaux universitaires de Genève, 1205 Genève, Suisse

M. Besson
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques,
département de médecine aiguë,
consultation multidisciplinaire de la douleur,
hôpitaux universitaires de Genève, 1205 Genève, Suisse

moins expressives que la population générale, ce qui porte à croire qu'elles n'éprouvent pas de douleur. De plus, les adultes présentant une DI peuvent avoir de la difficulté à exprimer leur douleur, même lorsqu'ils sont communicants [4] et peuvent présenter des attitudes atypiques en réponse à la douleur [5-7].

Par ailleurs et à l'inverse, dans la pratique clinique, des changements non spécifiques dans le comportement ou des troubles du comportement peuvent être interprétés comme des manifestations de douleur par les soignants, conduisant à une prescription d'analgésiques sans évaluation systématique du symptôme, de l'indication ou de l'efficacité du médicament.

Par conséquent, la première étape d'une prise en charge adéquate de la douleur chez les adultes présentant une DI est l'utilisation d'un outil validé d'évaluation de la douleur adapté aux capacités cognitives individuelles du patient [8-11]. Cette évaluation devrait toujours être accompagnée de l'élaboration d'une hypothèse sur l'origine potentielle de la douleur. Le cas échéant, cette hypothèse devrait ensuite être étayée par les examens cliniques et paracliniques appropriés afin d'établir un diagnostic [8].

La littérature sur les spécificités de la prise en charge de la douleur chez les adultes avec DI, et sur les interventions pharmacologiques notamment, est rare. Cependant, ce sujet mérite une attention particulière, car les adultes présentant une DI souffrent fréquemment de diverses comorbidités somatiques et psychiatriques, entraînant souvent une polymédication, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses et un surcroît d'effets indésirables en découlant. De plus, on peut penser que les propriétés pharmacodynamiques des analgésiques peuvent être modifiées chez les adultes présentant une DI, car la plupart de ces médicaments ont un mécanisme d'action central [12,13].

Devant faire face quotidiennement aux problèmes de prescription chez les adultes présentant une DI en contexte

hospitalier et étant fréquemment confrontés à la question de la prescription d'un antalgique, nous avons mené une réflexion sur les spécificités à prendre en compte dans cette population sur la base des données de la littérature, de considérations pharmacologiques et de notre expérience clinique.

Sources de douleurs fréquemment rencontrées chez les patients avec DI

Une étude réalisée auprès de médecins généralistes a révélé que les personnes présentant une DI avaient tendance à présenter 2,5 fois plus de problèmes de santé que les personnes sans DI [14]. Parmi ces conditions, certaines sont classiquement associées à une douleur, et les plus fréquemment décrites dans la littérature sont citées dans le tableau 1. La plupart de ces douleurs sont des douleurs aiguës et essentiellement nociceptives. Les troubles gastro-intestinaux méritent une attention particulière dans la mesure où leur prévalence s'élève jusqu'à 48 % des patients adultes avec DI hospitalisés [15] et qu'ils sont souvent secondaires à une prise de psychotropes. Ainsi, la constipation devrait être systématiquement recherchée et prévenue par des mesures d'hygiène et au besoin par des laxatifs chez tout patient sous antipsychotiques ou antidépresseurs anticholinergiques.

Une partie de ces douleurs aiguës évoluent de manière chronique. Ainsi, selon une étude effectuée en Irlande auprès de soignants de première ligne s'occupant de ce type de population, chez 15,4 % ($n = 116$) des patients avec DI, les douleurs repérées durent en moyenne depuis 6,3 ans. La majorité de ces patients souffrent de douleur quotidienne ou plusieurs fois par semaine. Ces douleurs chroniques sont principalement abdominales et musculosquelettiques, localisées en particulier dans les membres inférieurs, le rachis et les hanches. Les soignants rapportent que ces douleurs ont un impact parfois sévère sur le quotidien des

Tableau 1 Comorbidités couramment associées à la douleur chez les personnes avec DI dans la littérature

Comorbidités directement douloureuses	Comorbidités indirectement douloureuses	Autres causes fréquentes de douleur
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles gastro-intestinaux (reflux gastro-œsophagien, constipation) [16-20] • Troubles musculosquelettiques (arthrite, scoliose, malformations, ostéoporose) [5,9,16,17,19] • Problèmes buccodentaires (maladie parodontale, caries, malocclusion) [17,20-22] • Douleurs liées au cycle menstruel [20,23] • Céphalées et migraines [20] 	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité (troubles musculosquelettiques) [14,17,22] • Diabète (polyneuropathie) [22] • Épilepsie [14,17,20,22,24] • Infections récurrentes [14,16,19] 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions médicales douloureuses (traitement dentaire, ponction veineuse, chirurgie, sonde nasogastrique) • Blessures accidentelles [25] • Effets secondaires de traitements médicamenteux (céphalées, troubles gastro-intestinaux, œdèmes, problèmes dermatologiques, symptômes extrapyramidaux) [17]

patients, sur leur comportement ainsi que sur leur santé mentale. En effet, chez ces patients, la douleur chronique entraîne, selon les soignants, de l'anxiété dans 25 % des cas, des comportements d'automutilation dans 12,1 %, des symptômes de dépression dans 9,5 % et des troubles du comportement dans 2,6 % [16].

On ne dispose pas de données spécifiques sur les potentielles sources de douleur neuropathique, mais le diabète étant l'une des comorbidités fréquemment citées, on peut en tout cas concevoir, sur la base de ces données, qu'une partie de ces patients présentent une polyneuropathie.

Évaluation de la douleur

L'autoévaluation est la *gold standard* pour l'évaluation de la douleur, mais elle n'est pas toujours possible pour les adultes présentant une DI. Même chez les adultes verbaux, l'autoévaluation peut être entravée par des troubles cognitifs et des difficultés de communication [4,26]. Plusieurs outils d'hétéroévaluation de la douleur fondés sur des indicateurs comportementaux ont donc été développés pour les patients non verbaux, et certains spécifiquement pour les adultes avec DI.

Une recherche de la littérature a permis d'identifier 14 échelles développées pour les enfants et les adultes non verbaux. Six d'entre elles ont été validées pour les adultes atteints de démence [27-32], quatre pour les enfants présentant une DI [33-36] et quatre pour les adultes présentant une DI, dont une en français. Ces quatre échelles validées dans notre population d'intérêt sont présentées dans le tableau 2.

Ces échelles contiennent de 11 à 24 items et ont les catégories suivantes en commun : items moteurs, faciaux et vocaux. La principale différence réside dans l'interprétation de leur score : les échelles EDAAP et CPS-NAID ont un score seuil au-dessus duquel la douleur est considérée comme présente. L'échelle EDAAP permet de postuler l'existence d'une douleur pour tout score supérieur ou égal à 7. L'échelle CPS-NAID considère qu'un score de 10 ou plus signifie qu'il y a 94 % de risque que la personne souffre de douleur. Les échelles PADS et NCAPC n'ont pas de score seuil. Toutes ces échelles ont été validées dans la population adulte avec DI et ont fait l'objet d'études cliniques. La durée moyenne d'évaluation de la présence de douleur avec ces échelles a été estimée à cinq minutes [37].

Plusieurs remarques peuvent être émises au sujet de l'utilisation d'une échelle d'hétéroévaluation de la douleur.

Premièrement, les comportements qui peuvent sembler être des réactions douloureuses typiques (tels que des gémissements ou des grimaces) peuvent en fait être courants chez les adultes présentant une DI, même en l'absence de douleur. Il est également important de noter que certains comportements interprétés comme douloureux (tels que la transpiration, un tonus musculaire accru, une tachycardie) peuvent

être liés à des effets indésirables de médicaments fréquemment prescrits dans cette population, tels que les antidépresseurs ou les antipsychotiques [45]. Pour ces raisons, l'utilisation d'une échelle d'hétéroévaluation de la douleur devrait être faite par une personne qui connaît bien le patient et devrait être combinée à une évaluation complète de l'origine potentielle de la douleur ainsi qu'à une évaluation des traitements médicamenteux et des changements de traitements du patient. Finalement, le score des échelles comportementales ne reflète pas l'intensité de la douleur perçue par l'individu contrairement aux échelles d'autoévaluation utilisées pour la population générale [46]. Du point de vue de la prescription, il s'agit d'un réel inconvénient puisque l'efficacité des analgésiques est souvent évaluée par une diminution de l'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique ou numérique.

En l'absence de comparaison de l'utilité et de la validité de ces échelles, il faut enfin aussi prendre en compte les habitudes de l'établissement et des soignants quant au choix de l'une ou de l'autre. En effet, il est important que les soignants aient l'habitude d'utiliser l'échelle choisie.

Spécificités pharmacologiques

La littérature sur les spécificités, l'efficacité et la sécurité des traitements pharmacologiques de la douleur chez les adultes présentant une DI est rare. Ce manque de données n'est pas surprenant, car les adultes présentant une DI font partie des populations les plus vulnérables et sont systématiquement exclus des essais cliniques en raison de leur fragilité et de leur difficulté à consentir. Par conséquent, le traitement pharmacologique de la douleur demeure largement empirique. De nombreux auteurs s'accordent pourtant à dire que la recherche doit se pencher sur les spécificités de la prise en charge médicamenteuse de la douleur dans cette population [8,10]. Malgré cela, cette prise en charge s'appuie essentiellement sur les principes de l'échelle d'antalgie de l'OMS, comme pour la population générale, alors même que cette dernière est fondée sur l'intensité de la douleur, paramètre particulièrement difficile à évaluer, on l'a vu, chez les patients avec DI [8].

D'un point de vue pharmacologique, certaines réflexions peuvent être menées.

Variabilité de la réponse individuelle

Dans une population dans laquelle l'efficacité des traitements est difficile à évaluer et où la prescription d'un antalgique a souvent valeur d'orientation diagnostique, il serait rationnel de limiter l'emploi de molécules dont la réponse est soumise à une variabilité interindividuelle pharmacocinétique marquée.

Tableau 2 Comparaison des échelles d'hétéroévaluation de la douleur pour les adultes présentant une DI

Type de patients	Nombres d'items	Items moteurs ^a	Items faciaux ^b	Items sociaux ^c	Items vocaux ^d	Items physiologiques ^e	Items comportementaux ^f	Autres items	Langue	Score
EDAAP [38] Adultes polyhandicapés ; développée à partir de l'échelle DOLOPLUS [®] 2 [30] et l'échelle San Salvadorou [39]	11 items	x	x	x	x	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Position analgésique • Sommeil 	Français	Un score de 7 ou plus indique la présence de douleur
NCAPC [40-42] Adultes avec DI ; développée à partir de l'échelle NCCPC [34]	18 items	x	x	x	x	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Émotionnel • Réaction de protection 	Anglais	Score relatif
PADS [37,41,43] Adultes avec DI ; développée à partir de l'échelle NCCPC [34]	18 items	x	x	x	x	x	x		Anglais	Score relatif
CPS NAID [44] Adultes non verbaux ; développée à partir de la NCCPC pour évaluer la douleur chronique [34]	24 items	x	x	x	x	x	x	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction de protection 	Anglais	Un score de 10 ou plus indique la présence de douleur

^a Moteur : moins de mouvements, agitation, sensibilité au toucher, rigidité, balancement
^b Faciaux : visage tendu, sillon nasolabial profond, grimaces, évitement du contact visuel, absence de sourire, serrement ou grincement des dents
^c Sociaux : moins d'interactions, perte d'intérêts, moins de communication, besoin de réassurance
^d Vocaux : plaintes, cris, grognements, gémissements, pleurs
^e Physiologiques : respiration irrégulière, accélération du rythme cardiaque, augmentation de la tension artérielle, pâleur, rougeur, frissons, sudation, larmes
^f Comportementaux : automutilation, agressivité, irritabilité, mouvements stéréotypés, troubles de l'alimentation, exagération des troubles du comportement habituels

Cette variabilité peut être d'origine génétique ou d'origine environnementale, dans le cas des interactions médicamenteuses par exemple. Elle concerne en particulier les analgésiques qui sont métabolisés par l'enzyme CYP2D6 des cytochromes p450, tels que la codéine, le tramadol et l'oxycodone ainsi que certains antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline, utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques [47,48]. En effet, le CYP2D6 est codé par un gène hautement polymorphique. Les individus peuvent être classés en quatre groupes phénotypiques liés au nombre d'allèles fonctionnels qu'ils possèdent. Dans la population caucasienne, les métaboliseurs lents (5–10 %), les métaboliseurs intermédiaires, les métaboliseurs extensifs ou « normaux » et les métaboliseurs ultrarapides (5–10 %) sont décrits. L'impact de ces différences d'activités métaboliques sur l'efficacité et les effets indésirables de la codéine, du tramadol, de l'oxycodone ou de l'amitriptyline sont bien décrits (pour revue, voir [49]).

Les adultes présentant une DI sont souvent polymédiqués, en particulier avec des psychotropes, ce qui peut mener à des interactions pharmacocinétiques. Le tableau 3 énumère les psychotropes couramment prescrits chez les patients avec DI et qui peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses avec des analgésiques.

Ainsi, selon le traitement psychotrope en place, le choix des opioïdes pourrait s'orienter d'emblée vers des molécules métabolisées par glucuroconjugaison, telles que le tapentadol, la morphine ou l'hydromorphone. Concernant les AINS, le principal risque théorique réside dans l'association avec le valproate, susceptible d'en augmenter la toxicité en ralentissant leur métabolisme. Enfin, le paracétamol a du point de vue des interactions médicamenteuses plutôt un bon profil, étant également essentiellement glucuroconjugué.

Interactions pharmacodynamiques indésirables

Un autre risque lié à la polymédication psychotrope concerne les interactions pharmacodynamiques indésirables. [10-12,20,50-54]. Le tableau 4 présente les principales interactions pharmacodynamiques à rechercher systématiquement.

Une interaction pharmacodynamique moins fréquente mais spécifique à la DI implique la naltrexone. La naltrexone est parfois utilisée pour traiter les comportements d'automutilation et l'hyperactivité chez les adultes présentant une DI sur la base d'altérations de concentration en opioïdes parfois observées dans le cortex de ces patients [12,55-57]. En tant qu'antagoniste opioïde, la naltrexone peut en diminuer l'effet.

Modalités d'évaluation du traitement

En l'absence de données d'intensité de la douleur, l'évaluation de l'effet des antalgiques doit se fonder sur les différents items des échelles d'hétéroévaluation observés. Une sélection des items les plus marqués comme objectif à l'action des antalgiques pourrait être systématiquement effectuée, en plus du score total des échelles pour une évaluation plus fine et individualisée. Par ailleurs, l'évaluation de l'efficacité des antalgiques devrait toujours tenir compte de leurs propriétés pharmacocinétiques. Elle devrait donc se faire autant pour atteindre la concentration maximale (Tmax), lors d'administration en réserve ou à l'état d'équilibre, qu'après quatre demi-vies lors de traitements continus. Les demi-vies des formulations galéniques en cas d'administration sous forme retard en comprimés ou en patch devraient également être prises en considération. Enfin, pour les traitements ciblant

Tableau 3 Psychotropes couramment prescrits et qui peuvent être impliqués dans des interactions pharmacocinétiques avec des analgésiques (tiré de la carte des interactions médicamenteuses des HUG) <https://www.hug-ge.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/outils>

Cytochromes	Pertinence clinique de l'interaction attendue	Psychotrope interagissant avec les cytochromes (inhibiteur ou inducteur)	Analgésique concerné par l'interaction pharmacocinétique
CYP2D6	Forte	Antidépresseurs : paroxétine, fluoxétine Antipsychotiques : halopéridol, rispéridone	Tramadol, codéine, oxycodone, amitriptyline
	Faible	Antidépresseurs : sertraline, duloxétine, citalopram, venlafaxine Antipsychotiques : quétiapine, rispéridone, aripiprazole	
CYP2C9	Forte	Antiépileptiques : carbamazépine, valproate	La plupart des AINS
	Faible	Antidépresseurs : fluoxétine, fluvoxamine Antipsychotiques : quétiapine	
CYP3A4	Forte	Antiépileptiques : carbamazépine	Tramadol, codéine, oxycodone buprénorphine, fentanyl
	Faible	Antidépresseurs : millepertuis Antidépresseurs : fluvoxamine Antipsychotiques : quétiapine	

Tableau 4 Psychotropes couramment prescrits et qui peuvent être impliqués dans des interactions pharmacodynamiques avec des analgésiques			
Classe d'activité pharmacologique	Psychotrope concerné par l'interaction pharmacodynamique	Risque lié à l'interaction pharmacodynamique	Analgésique concerné par l'interaction pharmacodynamique
Antidépresseur	ISRS ISRNa Antidépresseurs tricycliques IMAO	Syndrome sérotoninergique	Tramadol ^a
Dépresseur du système nerveux central	Antipsychotiques Benzodiazépines Antidépresseurs sédatifs Antihistaminiques H1	Dépression du système nerveux central	Opioides Prégabaline Gabapentine
Antiépileptique	Valproate Lévétiracétam Lamotrigine	Abaissement du seuil épiléptogène malgré le traitement antiépileptique	Tramadol Tapentadol

^a Avec certains antidépresseurs, tels que la fluoxétine et la paroxétine, double interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique, renforçant encore l'activité monoaminergique du tramadol

des douleurs ou des composantes neuropathiques, cette évaluation ne devrait pas se faire avant deux semaines et jusqu'à un mois, temps requis pour observer un début d'efficacité de ces substances dans les études cliniques [58].

Considérations pratiques supplémentaires

Enfin, les formes galéniques et leur facilité d'administration sont également à prendre en compte. Citons, par exemple, la buprénorphine qui, en raison de sa faible biodisponibilité, doit être administrée par voie sublinguale, impliquant une rétention du comprimé sous la langue pendant environ cinq minutes, ce qui peut constituer une difficulté pour les patients ayant des problèmes de compréhension [59,60]. À l'inverse, les dispositifs transcutanés peuvent être des voies d'administration intéressantes pour ces patients.

Perspectives et conclusion

Au terme de cette année dédiée par l'IASP aux populations les plus vulnérables, dont les adultes avec DI, l'accent est mis sur la nécessité de mieux prendre en charge ces patients selon leurs spécificités. Il est aujourd'hui bien établi et accepté que les adultes présentant une DI n'ont pas un seuil de douleur plus élevé que la population générale et qu'au contraire ils sont à risque de présenter des comorbidités douloureuses, majoritairement aiguës et nociceptives.

Même si l'on ne dispose que de peu de données, les chiffres de prévalence des douleurs chroniques chez ces patients rejoignent ceux de la population générale.

La littérature concernant les méthodes d'évaluation de la douleur chez les patients avec DI s'est accrue ces dernières années, et plusieurs échelles d'hétéroévaluation spécifiques ont été développées et validées dans cette population. Il est ainsi possible de compléter et d'étayer les impressions cliniques des soignants et des proches. Il s'agit donc de promouvoir l'utilisation systématique de ces outils dans les milieux de soins, d'autant que leur utilisation est compatible avec une routine clinique quotidienne.

Concernant la prise en charge médicamenteuse de la douleur, en l'absence de littérature sur ses spécificités chez les adultes présentant une DI, certaines considérations pharmacologiques sont à prendre en compte dans le choix de l'antalgique. Ces considérations sont bien entendues valables également dans la population générale, mais ont encore plus de sens chez les patients avec DI où l'évaluation de l'efficacité du traitement est particulièrement ardue et où l'essai thérapeutique a souvent un rôle d'orientation diagnostique ou de confirmation du symptôme.

Ainsi, les choix génériques proposés par les paliers de l'OMS pourraient être affinés en favorisant l'utilisation du tapentadol ou de la buprénorphine en patch pour le deuxième et celle de la morphine ou de l'hydromorphone pour le troisième. Cela permettrait de limiter la part de variabilité inter-individuelle due aux interactions médicamenteuses et aux polymorphismes génétiques.

Par ailleurs, les interactions médicamenteuses entre les antalgiques et le traitement psychotrope devraient être systématiquement évaluées au moyen d'un logiciel de détection, et le traitement psychotrope modifié et rationalisé, le cas échéant, en privilégiant des molécules ayant plusieurs spectres d'actions : antidépresseurs ou antiépileptiques à action

antalgique en cas de suspicion de douleur neuropathique, par exemple.

L'efficacité de ces essais de systématisation de traitement devrait bien entendu faire l'objet d'études de validation clinique. Cependant, face à l'absence de littérature dans la population d'adultes avec DI et du courant visant à promouvoir la déprescription dans cette population pour éviter une polymédication inefficace, l'identification de traitements antalgiques bénéfiques et sûrs nous semble importante pour éviter que la douleur soit sous-traitée.

liens d'intérêt : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

- International Association for the Study of Pain (2019) Global Year Against Pain in the most vulnerable
- Beacroft M, Dodd K (2010) Pain in people with learning disabilities in residential settings — the need for change. *Br J Learn Disabil* 38:201–9
- Kerr D, Wilkinson H (2006) Responding to pain needs of people with a learning disability/intellectual disability and dementia: what are the key lessons? *Int J Disabil Hum Dev* 5:69–75
- Findlay L, Williams AC, Scior K (2014) Exploring experiences and understandings of pain in adults with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 58:358–67
- De Knecht N, Scherder E (2011) Pain in adults with intellectual disabilities. *Pain* 152:971–4
- Foley DC, McCutcheon H (2004) Detecting pain in people with an intellectual disability. *Accid Emerg Nurs* 12:196–200
- Dubois A, Capdevila X, Bringuier S, Puy R (2010) Pain expression in children with an intellectual disability. *Eur J Pain* 14:654–60
- Doody O, Bailey ME (2019) Interventions in pain management for persons with an intellectual disability. *J Intellect Disabil* 23:132–44
- McGuire BE, Kennedy S (2013) Pain in people with an intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 26:270–5
- Symons FJ, Shinde SK, Gilles E (2008) Perspectives on pain and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 52:275–86
- Boerlage AA, Valkenburg, A J, Scherder EJAA et al (2013) Prevalence of pain in institutionalized adults with intellectual disabilities: a cross-sectional approach. *Res Dev Disabil* 34:2399–406
- Mafrica F, Fodale V (2006) Opioids and Down's syndrome. *J Opioid* 2:93–8
- Mafrica F, Schifilliti D, Fodale V (2006) Pain in Down's syndrome. *Sci World J* 6:140–7
- van Schroyen Lantman-de Valk HM, Metsemakers JF, Have- man MJ, Crebolder HF (2000) Health problems in people with intellectual disability in general practice: a comparative study. *Fam Pract* 17:405–7
- Galli-Carminati G, Chauvet I, Deriaz N (2006) Prevalence of gastrointestinal disorders in adult clients with pervasive developmental disorders. *J Intellect Disabil Res* 50:711–8
- Walsh M, Morrison TG, McGuire BE (2011) Chronic pain in adults with an intellectual disability: prevalence, impact, and health service use based on caregiver report. *Pain* 152:1951–7
- Centre for Developmental Disability Studies for NSW Health (2006) Health Care in People with Intellectual Disability Guidelines for General Practitioners. http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0016/231514/Health_Care_in_People_with_Intellectual_Disability_Guidelines.pdf. Accédé le 10.09.2019
- van Schroyen Lantman-de Valk HM, Metsemakers JF, Have- man MJ et al (1997) Prevalence and incidence of health problems in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 41:42–51
- Baldrige KH, Andrasik F (2010) Pain assessment in people with intellectual or developmental disabilities. *Am J Nurs* 110:27–8
- De Winter CF, Jansen AAC, Evenhuis HM (2011) Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability: a systematic review. *J Intellect Disabil Res* 55:675–98
- Cumella S, Ransford N, Lyons J, Burnham H (2000) Needs for oral care among people with intellectual disability not in contact with Community Dental Services. *J Intellect Disabil Res* 44:45–52
- Inserm (2016) Déficiences intellectuelles. Synthèse et recommandations. Inserm, Paris
- Kyrkou M (2005) Health issues and quality of life in women with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 49:770–2
- Valkenburg AJ, van Dijk M, de Klein A, et al (2010) Pain management in intellectually disabled children: assessment, treatment, and translational research. *Dev Disabil Res Rev* 16:248–57
- Sherrard J, Tonge BJ, Ozanne-Smith J (2001) Injury in young people with intellectual disability: descriptive epidemiology. *Inj Prev* 7:56–61
- Findlay L, de Williams AC, Baum S, Scior K (2015) Caregiver experiences of supporting adults with intellectual disabilities in pain. *J Appl Res Intellect Disabil* 28:111–20
- Warden V, Hurley AC, Volicer L (2003) Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *J Am Med Dir Assoc* 4:9–15
- Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T (2004) Development and preliminary validation of the Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs* 5:37–49
- Abbey J, Piller N, Bellis A et al (2004) The Abbey Pain Scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. *Int J Palliat Nurs* 10:6–13
- Lefebvre-Chapiro S (2001) The DOLOPLUS® 2 scale-evaluating pain in the elderly. *Eur J Palliat Care* 8:191–4
- Rat P, Jouve E, Pickering G et al (2011) Validation of an Acute Pain-Behavior Scale for older persons with inability to communicate verbally: Algoplus®. *Eur J Pain* 15:198.e1-198.e10
- van Herk R, van Dijk M, Tibboel D, et al (2009) The Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS): a new behavioral pain scale for non-communicative adults and cognitively impaired elderly persons. *J Pain Manag* 1:367–78
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR et al (2008) A comparison of the clinical utility of pain assessment tools for children with cognitive impairment. *Anesth Analg* 106:72–8
- Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA (2002) Psychometric properties of the Non-Communicating Children's Pain Checklist-Revised. *Pain* 99:349–57
- Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, et al (2006) The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Pediatr Anesth* 16:258–65
- Duivenvoorden HJ, Tibboel D, Koot HM, et al (2006) Pain assessment in profound cognitive impaired children using the Checklist Pain Behavior; is item reduction valid? *Pain* 126:147–54
- Phan A, Edwards CL, Robinson EL (2005) The assessment of pain and discomfort in individuals with mental retardation. *Res Dev Disabil* 26:433–9
- Rondi F, Marrimpoe P, Belot M et al (2008) Échelle EDAAP 1. La douleur de la personne polyhandicapée : la comprendre et évaluer ses spécificités d'expression par une échelle. *Motricité Cérébrale* 29:45–52

39. Ecoffey C, Annequin D (2011) *La douleur chez l'enfant*. Médecine Sciences Publications. Lavoisier, Paris
40. Lotan M, Ljunggren EA, Johnsen TB, et al (2009) A modified version of the Non-Communicating Children Pain Checklist-Revised, adapted to adults with intellectual and developmental disabilities: sensitivity to pain and internal consistency. *J Pain* 10:398–407
41. Lotan M, Benishvily A, Gefen E (2013) Comparing the Non-Communicating Adult Pain Checklist (NCAPC) with the Pain and Discomfort Scale (PADS) in evaluating pain in adults with intellectual disability. *J Pain Manag* 6:15–24
42. Weissman-Fogel I, Roth A, Natan-Raav K, Lotan M (2015) Pain experience of adults with intellectual disabilities — caregiver reports. *J Intellect Disabil Res* 59:914–24
43. Bodfish JW, Harper VN, Deacon JR & Symons FJ (2001) Identifying and measuring pain in persons with developmental disabilities: A manual for the Pain and Discomfort Scale (PADS). Western Carolina Center Research Reports, USA
44. Burkitt C, Breau L, Salsman S et al (2009) Pilot study of the feasibility of the Non-Communicating Children's Pain Checklist-Revised for pain assessment for adults with intellectual disabilities. *J Pain Manag* 2:37–49
45. Hauer J, Houtrow AJ, Section on Hospice and Palliative Medicine, Council on Children with Disabilities (2017) Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system. *Pediatrics* 139:e20171002
46. Pasero C, McCaffery M (2005) No self-report means no pain-intensity rating. *Am J Nurs* 105:50–3
47. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M (1991) Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 41:23–6
48. Samer C, Daali Y, Wagner M et al (2010) The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol* 160:907–18
49. Samer CF, Lorenzini K, Rollason V, et al (2013) Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther* 17:165–84
50. Scheifes TC, Egberts G, Stolker JJ, et al (2016) Structured medication review to improve pharmacotherapy in people with intellectual disability and behavioural problems. *J Appl Res Intellect Disabil* 29:346–55
51. Deb S, Thomas M, Bright C (2001) Mental disorder in adults with intellectual disability. 1: Prevalence of functional psychiatric illness among a community-based population aged between 16 and 64 years. *J Intellect Disabil Res* 45:495–505
52. Bradley EA, Summers JA, Wood HL, Bryson SE (2004) Comparing rates of psychiatric and behavior disorders in adolescents and young adults with severe intellectual disability with and without autism. *J Autism Dev Disord* 34:151–61
53. Nottestad JA, Linaker OM (2003) Psychotropic drug use among people with intellectual disability before and after deinstitutionalization. *J Intellect Disabil Res* 47:464–71
54. Doody O, Valkenburg AJ (2019) Pain in cognitive impairment, not dementia-related: Management Fact Sheet. International Association for study of pain. <https://europeanpainfederation.eu/wp-content/uploads/2019/02/11-Pain-in-cognitive-impairment-not-Dementia-Related-Management.pdf> Accédé le 10.09.2019
55. Rana F, Gormez A, Varghese S (2013) Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities. *Cochrane Database of Syst Rev* 4
56. Orihuela-Flores M, Deriaz N, Carminati GG (2010) Naltrexone in adults with intellectual disability improves compulsive and disocial disorders: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:1137–8
57. Chabane N, Leboyer M, Mouren-Simeoni MC (2000) Opiate antagonists in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9:144–50
58. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132:237–51
59. Elkader A (2005) Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 44:661–80
60. Welsh C, Valadez-Meltzer A (2005) Buprenorphine: a (relatively) new treatment for opioid dependence. *Psychiatry* 2:29–39

3. Etude observationnelle

3.1 Evaluation des pratiques de prescription en milieu hospitalier

La polymédication peut être appropriée lorsque de multiples traitements sont prescrits à des individus polymorbides dont les co-morbidités nécessitent un traitement médicamenteux. Mais celle-ci est souvent la conséquence de prescriptions inappropriées qui augmentent le risque d'effets secondaires [170], [205], [238]. La polymédication et les prescriptions inappropriées sont en général répandues dans les populations vulnérables, telles que la population avec DI.

La prévalence de la polymédication dans des populations adultes DI non-hospitalisées a été estimée à 21-31% sur la base de trois études [193], [194], [203]. Concernant la prescription inappropriée, une étude menée dans une unité dédiée aux patients adultes avec DI légère à modérée et présentant des troubles du comportement sévères, a trouvé une prévalence de 34% de prescriptions inappropriées sur 284 prescriptions évaluées [184]. Une autre étude menée sur une cohorte nationale de 1050 IADI a démontré que la polymédication chez les IADI multiplie par deux le risque de mourir dans les 5 ans, indépendamment de l'âge [202].

Toutes ces études soulignent le besoin de revoir le traitement des IADI de manière régulière, et en particulier lorsque ceux-ci sont polymédiqués.

Le manuscrit ci-dessous [239], accepté en mai 2021 au journal *Frontiers in Psychiatry*, décrit l'étude observationnelle menée à l'UPDM.

Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et de la polymédication dans un échantillon d'IADI hospitalisés à l'UPDM. L'étude était observationnelle et prospective, et a duré 10 mois. Une fois par semaine, les données sur la santé et les prescriptions ont été collectées et examinées afin de détecter les PPI. Quatorze patients ont été inclus dans l'étude, correspondant à vingt hospitalisations évaluées. Les hospitalisations ont duré en moyenne 12,8 semaines (écart-type = 15). La sévérité de la DI allait de légère à profonde, tous les degrés de sévérité étant représentés de manière égale. Cent pour cent des patients étaient polymédiqués, la polymédication étant définie comme l'administration simultanée de 5 médicaments ou plus. Un nombre moyen de 9,4 (écart-type 2,9) médicaments était prescrit par semaine par sujet, dont 5,3 (1,7) psychotropes.

Le nombre de médicaments prescrits est resté stable tout au long des hospitalisations. Les antipsychotiques représentaient la classe de médicaments la plus prescrite (19 % de tous les médicaments prescrits), suivis des benzodiazépines (13 %) et des laxatifs (12 %). Un total de 114 PPI a été enregistré, ce qui correspond à 52% des prescriptions, avec une moyenne de 5,7 (écart-type 3,3) PPI par hospitalisation. Ce chiffre est plus élevé que dans l'étude de Scheifes et al. [184], où seules 34% des prescriptions étaient inappropriées.

Cette étude nous a permis de montrer que la polymédication et la prescription inappropriée étaient très courantes dans la population de patients hospitalisés à l'UPDM, même si la littérature et les experts préconisent la déprescription. Elle souligne donc la nécessité du développement d'outils concrets d'aide à la prescription et à la déprescription afin de limiter ce phénomène.



Prevalence of Polypharmacy and Inappropriate Medication in Adults With Intellectual Disabilities in a Hospital Setting in Switzerland

Sophie Lonchamp^{1,2,3*}, Fabienne Gerber², Jean-Michel Aubry⁴, Jules Desmeules^{3,5}, Markus Kosel² and Marie Besson¹

¹ Psychopharmacology Unit, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Intensive Care, Pharmacology and Emergency, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, ² Unit for Treatment and Assessment of In and Out Patients With Learning Disabilities and Autism Spectrum Disorders, Division of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, ³ Faculty of Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ⁴ Division of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, ⁵ Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pharmacology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

OPEN ACCESS

Edited by:

Manjin Lijffijt,
Baylor College of Medicine,
United States

Reviewed by:

Kabirullah Lutfy,
Western University of Health
Sciences, United States
Joseph O. Fadare,
Ekiti State University, Nigeria

*Correspondence:

Sophie Lonchamp
Sophie.lonchamp@hcuge.ch

Specialty section:

This article was submitted to
Psychopharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 07 October 2020

Accepted: 18 May 2021

Published: 25 June 2021

Citation:

Lonchamp S, Gerber F, Aubry J-M, Desmeules J, Kosel M and Besson M (2021) Prevalence of Polypharmacy and Inappropriate Medication in Adults With Intellectual Disabilities in a Hospital Setting in Switzerland. *Front. Psychiatry* 12:614825. doi: 10.3389/fpsy.2021.614825

Background: Polypharmacy and inappropriate prescription are frequent in vulnerable and multi-morbid populations. Adults with intellectual disability (ID) are at risk of being polymedicated because they often present with multiple comorbidities and challenging behaviors.

Aim: The objective of this study was thus to evaluate the prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) and polypharmacy in a hospital unit dedicated to adults with ID.

Methods: A 10-month prospective observational study took place at a hospital unit specializing in the care of adults with ID in Geneva, Switzerland. Once a week, health and prescription data were collected and screened for PIM according to preset definitions.

Results: Fourteen patients consented to participate, leading to 20 hospitalization events assessed during the study. Hospitalizations lasted 12.8 weeks on average. ID severities ranged from mild to profound, all degrees of severity being equally represented. One hundred percent of the patients were polymedicated (defined as five drugs or more prescribed simultaneously). A mean number of 9.4 drugs were prescribed per week, including 5.3 psychotropic drugs. The number of prescribed drugs remained stable throughout the hospitalizations. Antipsychotics were the most prescribed drug class (19% of all prescribed drugs), followed by benzodiazepines (13%) and laxatives (12%). A total of 114 PIM were recorded with an average of 5.7 PIM per hospitalization.

Conclusions: This study showed that polypharmacy and inappropriate prescription are very common in adults with ID, even though the literature and expert positions advocate for deprescription in these patients. Specific prescribing and deprescribing guidelines are needed for that specific population.

Keywords: intellectual disability, polypharmacy, inappropriate prescription, psychotropic drugs, deprescription

INTRODUCTION

Among the numerous definitions of polypharmacy, the most used is the concurrent use of five or more medications (1). Polypharmacy can be appropriate when drugs are prescribed for patients with multiple comorbidities in a way to improve quality of life or prognosis or even minimize drug side effects (2). However, polypharmacy often is the consequence of inappropriate prescribing and prescription errors and leads to an increased risk of adverse events (2–4). In a population-based study, the risk of an adverse drug event increased by 88% for patients taking five drugs or more compared to those who were taking one or two drugs (5).

Studies in vulnerable and polymedicated populations, such as the elderly, showed that inappropriate prescriptions are frequent. The prevalence of inappropriate prescriptions varied between 24 and 73% in a study conducted on geriatric outpatients under polypharmacy (6). Such prevalent numbers vary greatly because medication appropriateness is determined by different criteria. Appropriateness criteria are either explicit [e.g., Beers criteria (7)] or implicit [e.g., Medication Appropriateness Index (8)]. Examples of explicit criteria are the occurrence of expected side effects of prescribed drugs such as falls or confusion in the elderly. Implicit criteria however may consider drug indication, dosage, duration, interactions, or duplications.

The population of adults with ID is at risk of polypharmacy and inappropriate prescribing due to multiple comorbidities, a high prevalence of challenging behaviors, and the lack of specific prescribing guidelines. Psychotropic drugs in particular are highly prescribed in that population, sometimes without efficacy and with drug–drug interactions leading to numerous adverse drug effects (9–11). A study by Haider et al. (12) in Australia showed that the prevalence of polypharmacy in that population was about 21%. Prescription in adults with ID is further complicated by the fact that they are systematically excluded from clinical trials assessing medication, and as a result indication and benefit–risk balance are rarely clearly determined.

There have been very few studies of drug appropriateness in people with ID. However, a Dutch study found a total of 127 drug-related problems in 27 adults with ID, mainly the prescription of potentially unnecessary or inappropriate drugs (13).

The objective of this study was thus to evaluate the prevalence of polypharmacy and inappropriate medication (PIM) in a hospital unit dedicated to adults with ID in Geneva, Switzerland.

METHODS

Setting, Design, and Study Population

This was a prospective observational study, which took place between February 2019 and December 2019 at the unit for adults with ID in the Geneva University Hospital, Switzerland. About 150 hospitalization events (corresponding to about 90 different patients) take place each year at the unit which offers care for 18 in-patients.

Any patient who was admitted at the unit during the duration of the study, or his legal representative, was asked to participate.

Simplified oral and written information was given to the patient when possible and oral and written information was offered to their legal representative and to the patient when possible. Written informed consent was signed by the patient or the legal representative.

For each patient, the follow-up period lasted for the whole duration of hospitalization or until the end of the study period. If a patient was hospitalized more than once during the study period, each hospitalization was recorded as a separate event.

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. All procedures involving patients were approved by the Ethics Committee of Geneva (approval number: 2018-01790).

Measures

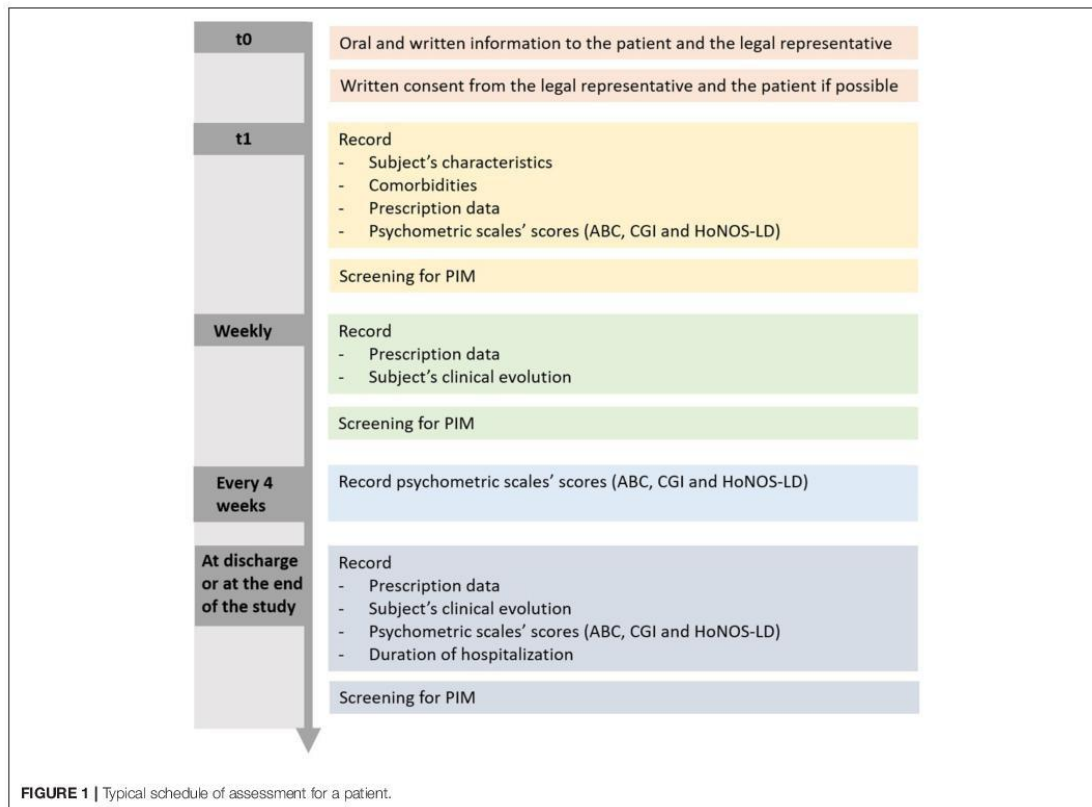
After inclusion, demographic data, and comorbidities were recorded, as well as prescription data, potential adverse events, and scores of three psychometric scales (the Aberrant Behavior Checklist (ABC) (30), the Health of the Nation Outcome Scales for Learning Disabilities [HoNOS-LD] (31), and the Clinical Global Impression scale (CGI) (32)).

The ABC scale is widely used to assess the presence and severity of challenging behaviors in patients with ID, as well as treatment efficacy. It consists of 58 items graded on a four-point scale, from 0 (the behavior is not a

TABLE 1 | Potentially inappropriate medications (PIM) were defined as a prescription that meets one of the listed criteria [adapted from (14, 15)].

PIM criteria	Description and examples
Lack of indication	A treatment which has no indication according to the clinical context of the patient*
Unwanted pharmacokinetic interaction	e.g., a CYP2D6 inhibitor prescribed with a CYP2D6 metabolized drug
Unwanted pharmacodynamic interaction	e.g., prescription of two anticholinergic drugs
Unwanted drug–disease interaction	Drugs to avoid in patients with specific conditions, e.g., ibuprofen prescribed to a patient with renal failure
Duplicate (or more) prescribing	e.g., prescription of two antipsychotics
Incorrect prescription duration	e.g., a benzodiazepine prescribed for more than 4 weeks
Incorrect use	e.g., abrupt withdrawal of an antipsychotic
Lack of documentation	Lack of indication in the patient's file on why the drug has been prescribed

*Concerning psychotropic drugs to treat challenging behaviors, there are no evidence-based guidelines. However, based on some data and expert recommendations in the literature, we decided to consider the following treatments as appropriate for the treatment of challenging behaviors: risperidone (16–18), aripiprazole (19–21), olanzapine (17, 22), quetiapine (22), clozapine (23), zuclopenthixol (16), haloperidol (24–26), and lithium (27) for the treatment of aggression and irritability, and naltrexone (24, 28, 29) for the treatment of self-injurious behaviors.



problem at all) to 3 (it is a significant problem), spread over five factors: irritability, agitation (F1–15 items), social withdrawal (F2–16 items), stereotyped behaviors (F3–7 items), hyperactivity/noncompliance (F4–16 items), and inappropriate language (F5–4 items) (30). The higher the score, the greater the behavioral problem. The ABC was completed for each participant by a clinician.

The CGI is a short scale used to objectify the severity and the improvement of the patients' clinical status. It is a brief assessment of the clinician's view of the patient's global functioning prior to and after initiating a pharmacological treatment. The CGI scale takes the therapeutic effect and the presence of side effects into account. The scale comprises four items: the illness severity score (1–7), the global improvement score (1–7), the side effects score (1–4), and the therapeutic effect score (1–4). The CGI index (1–8) is the sum of the side effects score and the therapeutic effect score. The lower the index score, the greater the therapeutic effect and the lower the side effects (32).

The HoNOS-LD is adapted from the Health of the Nation Outcome Scale (HoNOS), a tool to evaluate symptom severity

and social functioning among adults with mental health problems (33). The HoNOS-LD is a specific version of the HoNOS developed for individuals with ID. HoNOS-LD has 18 items rated on a scale from 0 to 4. It measures disability, behavior, impairment, symptoms, and social functioning (31). The total score is the sum of all the 18 items (0–72). The higher the score, the greater the mental health problem.

Once a week, health status, potential adverse events, and prescription data were collected from the hospital electronic database by the study investigator. The data extracted concerned drug prescriptions (posology, duration, and indication), potential adverse events based on the patient symptoms, and the patient clinical evolution as reported by the caregivers. The prescription data were then screened for appropriateness; the number and type of potentially inappropriate medications (PIM) as defined in **Table 1** were recorded.

Adverse effects were not considered in the criteria of PIM and were recorded separately. Drug imputability was assessed according to the WHO-UMC classification.

The ABC, CGI, and HoNOS-LD scores were recorded on a monthly basis and at the end of the stay. **Figure 1** summarizes the typical schedule of assessments for a patient included in the study.

All drugs were recorded except vitamins, food supplements (e.g., magnesium, folate, calcium), lotions, creams, or eye drops. Rescue drugs were included in the prescription data as they were frequently given to the patients.

Data Analysis

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 25 software. Descriptive statistics were used to summarize comorbidities, prescription data, and PIM data. Two-tailed paired samples *t*-tests were used to analyze the evolution of psychometric scores and treatment numbers over time. Pearson correlation and *t*-test for equality of means were used to analyze associations between treatment numbers or PIM numbers and health or demographic data such as psychiatric diagnoses, ID severity, age, and sex.

RESULTS

Demographics

Of the 65 hospitalization events, corresponding to 50 screened patients, 14 consents were obtained (13 by the legal representative and 1 by the patient himself). This corresponds to 20 hospitalization events, as 6 patients were hospitalized twice during the study period.

The majority of patients were male (75%), and the median age was 34 years (range: 17–55 years). The median duration of hospitalization was 6.5 weeks (range: 2–45 weeks).

ID severities ranged from mild to profound, all degrees of severity being equally represented: mild $n = 5$ (25%), moderate $n = 6$ (30%), severe $n = 5$ (25%), and profound $n = 4$ (20%).

Comorbidities

Challenging behaviors were the reason for hospitalization in 100% of the cases. **Table 2** describes the types of challenging behaviors and their prevalence in the study sample.

The median number of comorbidities per hospitalization event was 4 (range 1–9), and the median number of psychiatric comorbidities was 1 (range 0–4). **Table 3** describes the types and prevalence of comorbidities in the study sample. The most frequent types of comorbidities were psychiatric comorbidities (32), with childhood autism in particular with 10 occurrences, followed by gastrointestinal (13) and metabolic disorders (10).

Psychometric Scales

Except for the ABC F2 and F3 scores and the CGI side effects score, a significant difference was found between the scores at entry in the study and at the end of the stay. **Table 4** describes the median differences of the statistically significant scores. Mental health and behavioral status improved during the hospitalization.

Medication Analysis

Number of Drug Treatments

Patients were prescribed a median number of 8.5 drugs per week (range 5–14) and 5 psychotropic drugs (range 2–10). There was no statistical difference between the mean number of drugs at

TABLE 2 | Types and prevalence of challenging behaviors in the study sample.

Type of challenging behavior	Number of hospitalization events for which the behavior was present
Agitation	8
Impulsivity	2
Verbal aggression	6
Physical aggression	15
Object destruction	5
Self-injury	8
Screams	3
Running away from the institution	1

TABLE 3 | Types and number of comorbidities in the study sample (on 20 hospitalization events).

Type of comorbidity	Number of comorbidities present (on 20 hospitalization events)
Mental health	Total: 32
Childhood autism	10
Depressive episode	3
Borderline disorder	4
Psychotic disorder	5
Anxiety disorder	2
Bipolar affective disorder	2
Gender identity disorder	1
Suicide attempt	1
Smoking dependence	2
Sleep disorder	2
Nervous system	Total: 7
Epilepsy	3
Motor disability	1
Parkinsonism	1
Encephalopathy	1
Developmental venous anomaly	1
Gastrointestinal	13
Metabolic	10
Heart	9
Eye	5
Genitourinary system	3
Musculoskeletal	2
Skin	2

admission and at the end of the stay. In 45% of the hospitalization events, the number of treatments did not change between entry and end of stay. In 20% of the events, the number of treatments decreased, and in 35% of the events, it increased.

Polypharmacy

During all hospitalizations (100%), 5 or more drugs were prescribed and during 40% 10 or more. During 70% of hospitalizations, 5 or more psychotropic drugs were prescribed.

TABLE 4 | Median scores (range) of the ABC scores, HONOS-LD, and CGI at the entry and at the end of the study.

	Entry		End		Related samples Wilcoxon rank test
	N	Median (range)	N	Median (range)	p
ABC F1 irritability	20	9 (2–21)	20	2.0 (0–15)	0.014**
ABC F2 social withdrawal	20	7.0 (0–20)	20	2.0 (0–23)	0.064
ABC F3 stereotyped behaviors	20	1.50 (0–12)	20	1.0 (0–10)	0.107
ABC F4 hyperactivity/non-compliance	20	11.0 (3–36)	20	5.0 (0–21)	0.000**
ABC F5 inappropriate language	20	1.0 (0–9)	20	0.5 (0–5)	0.025*
HONOS-LD total	20	20.5 (5–42)	20	15.5 (4–31)	0.003**
CGI illness severity	20	4.5 (2–6)	20	4.0 (1–5)	0.017*
CGI global improvement	20	3.0 (0–6)	20	2.0 (1–4)	0.027*
CGI side effects	20	0.0 (0–2)	20	0.0 (0–1)	0.218
CGI therapeutic effects	20	9.0 (1–13)	20	5.0 (1–13)	0.026*
CGI index	20	9.0 (1–15)	20	5.0 (1–13)	0.026*

*Significance $p < 0.05$; **significance $p < 0.01$.

Drug Classes

Figure 2 illustrates the distribution of the most prescribed drugs. Antipsychotics came first (19%), followed by benzodiazepines (13%) and laxatives (12%). Table 5 shows that during 100% of hospitalizations, at least one antipsychotic drug was prescribed. At least one analgesic drug (mainly paracetamol or ibuprofen) was prescribed during 80% of hospitalizations, at least one benzodiazepine in 75% and at least one laxative in 70%.

No correlation was found between different psychiatric disorders (ASD, bipolar, psychosis) and the number of treatments, nor between ID severity, age or sex, and the number of treatments.

The most prescribed antipsychotics were levomepromazine (15% of the prescribed antipsychotics), risperidone (13%), aripiprazole (13%), olanzapine (13%), quetiapine (13%), and clotiapine (13%). The other antipsychotics prescribed were haloperidol (8%), zuclopenthixol (5%), clozapine (5%), and paliperidone (3%).

PIM Analysis

A total of 114 PIM were recorded during the study with an average of 5.7 (0–12) PIM per hospitalization. Figure 3 depicts the number of PIM and the number of drugs prescribed during each hospitalization. Fifty-two percent of the drug prescriptions were potentially inappropriate. Only one patient did not have any PIM. The difference between the mean number of PIM at admission (mean = 4.3; sd = 2.41) and at the end (mean = 4.2; sd = 2.57) was not statistically significant [t -test [$t_{(19)} = 0.295$; $p = 0.772$]].

Figure 4 describes the distribution of PIM types across all hospitalizations. The most common PIM type was a lack of indication (31%), followed by duplicate prescribing (25%) and pharmacokinetic interactions (11%). The correlation between the total number of PIM and the total number of drug treatments was not significant ($r = -0.289$; $p = 0.217$).

All the recorded PIM are listed in Appendix 1 along with their occurrence. Most drugs that lacked indication according to the clinical context were psychotropic drugs, namely,

antidepressants. The duplicates concerned antipsychotics, benzodiazepines, and laxatives. There were two cases of triplicate prescriptions of antipsychotics, one prescription of three antiepileptic drugs, one prescription of four antiepileptic drugs, and one prescription of three benzodiazepines. The pharmacokinetic interactions mainly concerned the CYP2D6 cytochrome. The pharmacodynamic interactions mainly concerned anticholinergic drugs. The only drug class concerned by incorrect prescription duration was the class of benzodiazepines, with a prescription >4 weeks. An incorrect use mainly concerned abrupt withdrawals of psychotropic drugs.

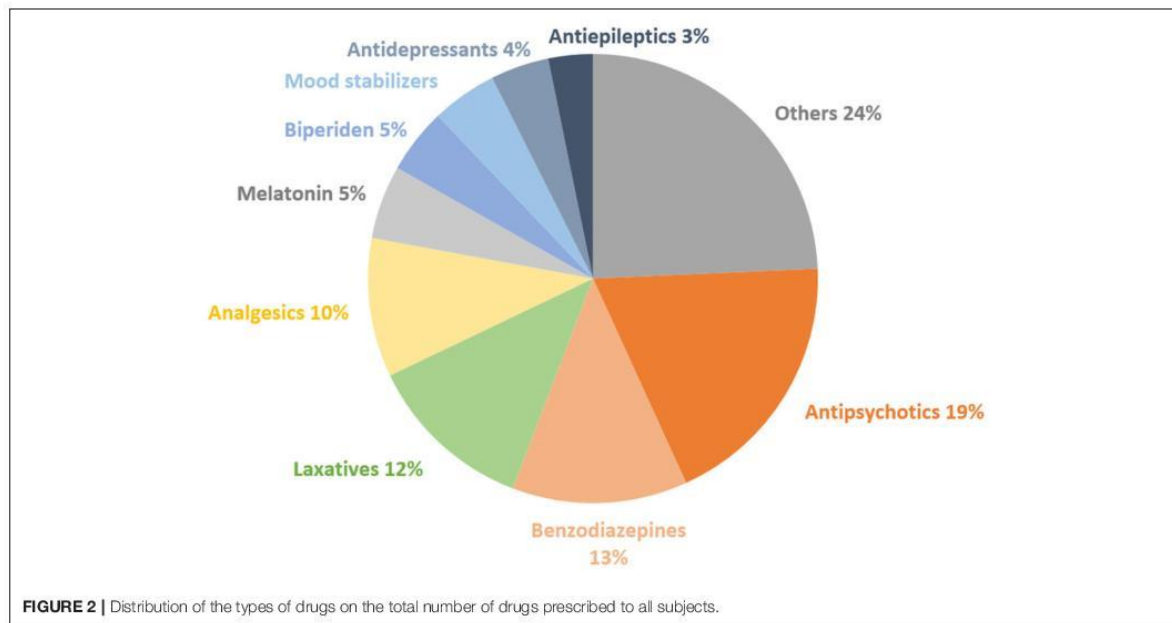
No correlation was found between the number of PIM and the ID severity or age of the subjects. No differences were found between males and females.

Adverse Events

Figure 5 describes the distribution of the number of adverse events (AE). The most common types of AE were gastrointestinal AE (27% of all AE), followed by metabolic AE (20%), cardiac AE (15%), anticholinergic AE (11%), and extrapyramidal symptoms (7%). Five of the 14 subjects (36%) displayed an episode of QT prolongation during their stay (defined by a QTc > 440 ms in men and 460 ms in women). All AE were classified as “possible AE” based on the WHO-UMC classification (34), except for two AE which were classified as “probable”: hyperprolactinemia and secondary Parkinson syndrome with clotiapine and quetiapine.

DISCUSSION

This prospective observational study confirmed that among a population of adults with ID admitted to a tertiary dedicated hospital unit, the prevalence of polypharmacy and potential inadequate medication (PIM) was extremely high, since 100% of the included patients were polymedicated. An average of 5.7 (STD = 3.3) PIM per hospitalization event was observed. Our study population consisted mainly of young adults across all ranges of ID (mild to profound). All subjects were hospitalized because of challenging behaviors.



The mean number of drugs per hospitalization event was 9.4 (2.9) per week, which is higher than in the study by Scheifes et al. (35). In that study, the mean number of prescriptions per patient was 5.2. The study also took place in a specialized inpatient unit for adults with ID and challenging behaviors but was located in the Netherlands. This could indicate different prescribing practices for ID patients across different European countries.

The most prescribed drug classes were antipsychotics and benzodiazepines. Such drugs are often used to try to treat challenging behaviors, which is the main reason for all hospitalizations in our study. Even without an underlying psychiatric diagnosis justifying their use, they are prescribed for their unspecific sedative and anti-impulsivity effects. The most prescribed antipsychotic was levomepromazine, followed by risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, and clotiapine. The important number of prescriptions of levomepromazine and clotiapine is a local habit (9, 36, 37). This result underlines the need for change in prescription practices as first-generation antipsychotics should not be used in the first line because of their adverse effect profile and the risk of irreversible extrapyramidal symptoms.

Among the top 10 prescribed drugs, laxatives came in third position. This is expected since constipation is frequent in people with ID and a well-known adverse effect of antipsychotics. Analgesics such as paracetamol and NSAIDs came in fourth position. Indeed, analgesics are often prescribed in the situation of challenging behaviors because they might be related to a painful condition (38). Other non-psychotropic drugs that were often prescribed in our population were proton pump inhibitors (PPIs). Again, gastroesophageal reflux is a recurrent suspected problem in adults with ID. Moreover, as

TABLE 5 | Percentage of patients taking at least one of the drugs of the listed drug classes during their stay (on 20 hospitalization events).

Class of drug	Percentage of patients taking at least 1 drug of the concerned class during their stay (on 20 hospitalization events)
Antipsychotic	100
Analgesic	80
Benzodiazepine	75
Laxative	70
Melatonin	50
Biperiden	45
PPI (esomeprazole)	35
Antidepressant	35
Metabolic	30

in the general population, PPIs are often prescribed off-label, especially in polymedicated patients (39–42). The most frequent inappropriate uses of PPIs are the prevention of gastroduodenal ulcers in low-risk patients and the overtreatment of dyspepsia (42). Dyspepsia is in fact a common complaint in psychiatric patients, partly due to the high prevalence of polypharmacy (43).

A total of 114 PIM were identified, which corresponds to 52% of drug prescriptions. This is in line with two other studies by Zaal et al. In the first one, in older individuals with ID in an outpatient setting, the author reported that 47.5% of the subjects had one or more PIM (44). In the second one, four drug-related problems were found per subject in an outpatient setting

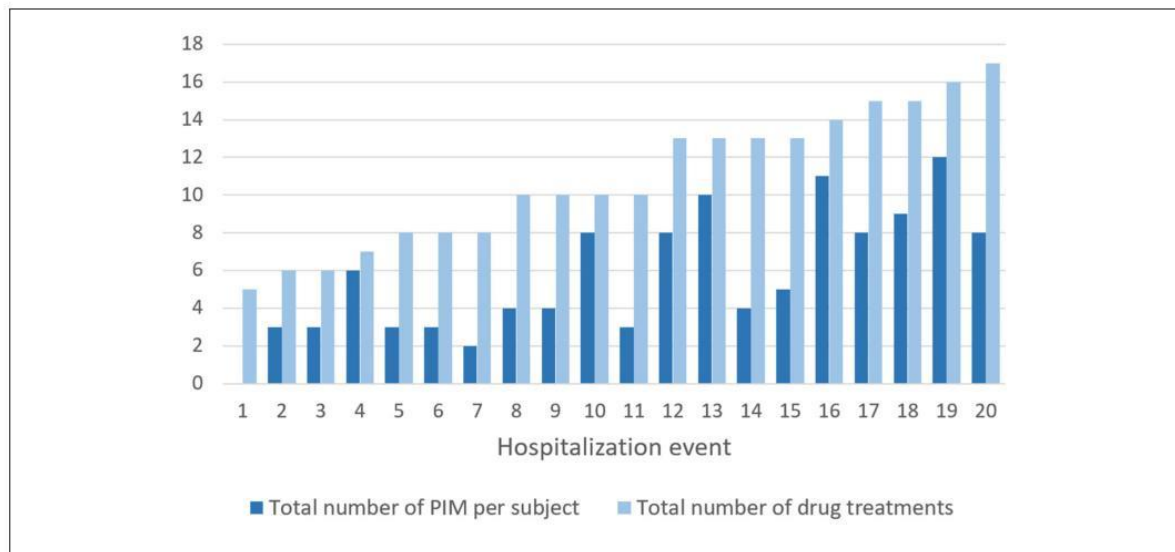


FIGURE 3 | Total number of PIM and number of drugs prescribed per hospitalization event (listed in ascending order of number of treatments).

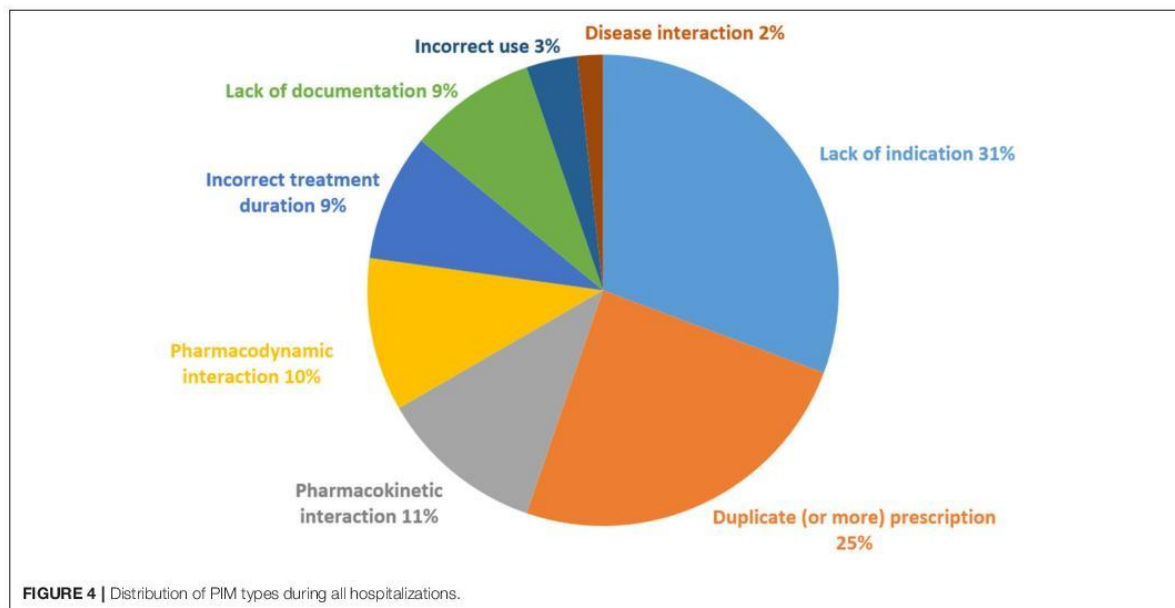


FIGURE 4 | Distribution of PIM types during all hospitalizations.

(13). Moreover, our results are similar to those found in other vulnerable and polymedicated populations, such as the geriatric population (6).

PIM were mainly related to psychotropic drugs. The most common problem was the lack of indication, even though indications were considered in the broad sense, including usual clinical practice as well as issuing market authorizations. This was namely the case for antidepressants which were often prescribed,

although no diagnosis of depressive disorder had been made. Antidepressants were prescribed in 35% of hospitalization events, whereas a diagnosis of a depressive episode or anxiety disorder was only documented in 15% of these events. This is in line with observations in the general population where antidepressants are often prescribed for an off-label use (45). Indeed, antidepressants are a class of drugs that might be considered for systematic deprescribing.

Pharmacokinetic drug–drug interaction accounted for 11% of the PIM. This number is in line with a study on the prevalence of pharmacokinetic interactions in a psychiatric setting where 14.1% of such interactions were detected (46).

The “incorrect treatment duration” category concerned mostly benzodiazepines prescribed for more than 4 weeks. The long-term prescription of benzodiazepines, mainly for sleep problems and anxiety, is also common in the general population although it is associated with dependency and adverse events (47, 48).

We found an almost systematic long-term co-prescription of biperiden with antipsychotics. Most of the time, the indication for biperiden was not documented. Biperiden has not been proven to be effective for the indication of tardive dyskinesia, but might be prescribed to limit dystonia (49).

Adverse events were not included in the chosen definition of PIM. However, they were frequent in our study sample. In 75% of the hospitalization events, at least one AE was detected. This rate is a little lower than in another study on adults with ID in the Netherlands where 84% of patients had at least one AE (50).

Interestingly, we failed to correlate the number of PIM to age and ID severity. Other studies found that increased age and lower levels of ID were associated with higher risks of having PIM (6, 44). This might be due to the fact that we only had a small sample size and had lower age ranges than those found in other studies on PIM. No differences in prescription patterns were found between males and females. This is in line with what was found in the literature (44, 51, 52).

There was no significant difference between the mean number of drugs at entry and at discharge. However, the number of drugs evolved differently for each patient and adjustments in the prescriptions were made on an individual basis throughout hospitalization (e.g., drugs were decribed and replaced by others).

The improvement of the psychometric scale scores during the stay, despite poor prescription patterns, can probably be explained by specific behavioral approaches for patients with challenging behavior. This observation underscores the need for deprescribing. Deprescribing is the process of tapering, discontinuing, or withdrawing drugs in order to improve the patient’s outcome or the cost-effectiveness of the treatment (53). Indeed, studies by de Kuyper et al. (54) showed that deprescribing of antipsychotics that were prescribed for challenging behavior in adults with ID led to an improvement in wellbeing and behavior (37).

Limitations of the Study

Our study population is limited to patients hospitalized in a specialized mental health unit for ID, and even though different levels of ID were represented, the potential for generalization of our results is limited to this setting. Furthermore, some prescription practices, such as the lack of documentation or the frequent prescription of typical antipsychotics, seem to be local issues and cannot necessarily be generalized to other settings or other countries.

Another issue we encountered during the study was to obtain the consent of the patients’ legal representatives. Indeed, among

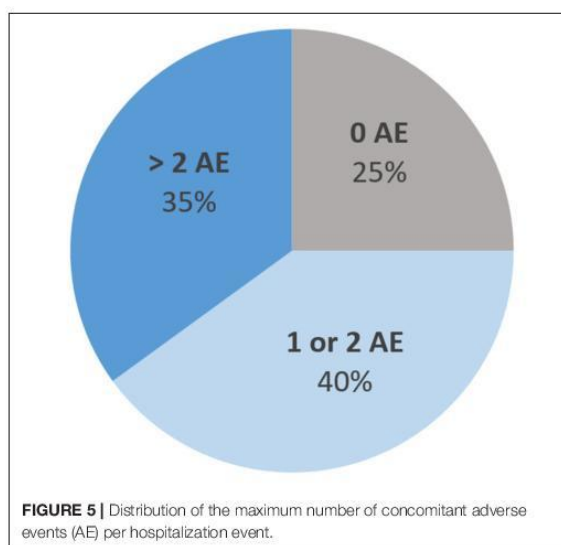


FIGURE 5 | Distribution of the maximum number of concomitant adverse events (AE) per hospitalization event.

the screened 50 patients, only 13 legal representatives and 1 patient consented to participate, giving us a rejection rate of 72%. Among the main reasons was the difficulty to contact the legal representative rapidly and obtain a timely response, especially when those representatives were not the patient’s parents. Too long delays led to patients being discharged before consent could be obtained.

Another limit of the study is the lack of documentation about indication or drug efficacy or adverse effects in the patient medical files in many cases. The patient files were then scrutinized for such information. When this information was definitely lacking, the prescription was considered as a PIM and classified as “lack of documentation.” Therefore, some diagnosis or good reasons for prescription may have been missed.

Perspectives

Despite a growing literature challenging drug prescription and advocating for drug deprescription, namely, psychotropic drugs, in adults with ID, this study underscores that progress has to be made in clinical practice. The first step would be a systematic documentation of the treatment indication related to symptoms, as well as the intended treatment duration. Efficacy and adverse effects must also be routinely recorded and drug prescription questioned weekly. Safety and efficacy of prescription in patients with ID would be largely improved by the development of prescription guidelines or tools to guide physicians in the documentation, prescription, and deprescription process for patients with ID.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Commission cantonale d'éthique de la recherche de Genève. The patients or their legal representatives provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SL, MK, MB, and FG formulated the research question and designed the study. SL wrote the protocol which was then revised by MK, MB, and FG. SL and FG collected and analyzed the data. SL wrote the paper. MK, MB, FG, JD, and J-MA reviewed the

draft and contributed to the final version of the paper. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by a grant from the Handicap Mental et Société Foundation in Geneva (CGR75681).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.614825/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* (2017) 17:230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
- Payne R, Duerden M. Polypharmacy - appropriate, problematic or both? *Prescriber.* (2015) 26:31-4. doi: 10.1002/psb.1313
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* (2014) 13:57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* (2015) 175:827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324
- Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: An 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2010) 19:901-10. doi: 10.1002/pds.1984
- Chang C-B, Chen J-H, Wen C-J, Kuo H-K, Lu L-S, Chiu L-S, et al. Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol.* (2011) 72:482-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04010.x
- Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med.* (1991) 151:1825-32. doi: 10.1001/archinte.151.9.1825
- Hanlon JT, Schmadre KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* (1992) 45:1045-51. doi: 10.1016/0895-4356(92)90144-C
- Deb S, Unwin G, Deb T. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour. *J Intellect Disabil Res.* (2015) 59:11-25. doi: 10.1111/jir.12119
- Edelsohn GA, Schuster JM, Castelnovo K, Terhorst L, Parthasarathy M. Psychotropic prescribing for persons with intellectual disabilities and other psychiatric disorders. *Psychiatr Serv.* (2014) 65:201-7. doi: 10.1176/appi.ps.201300029
- Joos E, Mehuys E, Remon JP, Van Winckel M, Boussery K. Analysis of drug use in institutionalized individuals with intellectual disability and tube feeding. *Acta Clin Belg.* (2016) 71:76-80. doi: 10.1080/17843286.2015.1122332
- Haider SI, Ansari Z, Vaughan L, Matters H, Emerson E. Prevalence and factors associated with polypharmacy in Victorian adults with intellectual disability. *Res Dev Disabil.* (2014) 35:3071-80. doi: 10.1016/j.ridd.2014.07.060
- Zaal RJ, Ebberts S, Borms M, Koning B de, Mombarg E, Ooms P, et al. Medication review using a Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP) in adults with an intellectual disability: a pilot study. *Res Dev Disabil.* (2016) 55:132-42. doi: 10.1016/j.ridd.2016.03.014
- Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther.* (2013) 38:360-72. doi: 10.1111/jcpt.12059
- Spinevine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* (2007) 370:173-84. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61091-5
- Häfler F, Reis O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: a review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev.* (2010) 16:265-72. doi: 10.1002/ddrr.119
- Amore M, Bertelli M, Villani D, Tamborini S, Rossi M. Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study. *J Intellect Disabil Res.* (2011) 55:210-8. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01352.x
- Ulzen TP, Powers RE. A review of empirical evidence of somatic treatment options for the MI/DD population. *Psychiatr Q.* (2008) 79:265-73. doi: 10.1007/s1126-008-9077-z
- Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A, Jo B, et al. Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* (2016) 137:S124-35. doi: 10.1542/peds.2015-2851K
- Accordini RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother.* (2016) 17:937-52. doi: 10.1517/14656566.2016.1154536
- Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. *First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US) (2017).
- Ruedrich SL, Swales TP, Rossvanes C, Diana L, Arkadiey V, Lim K. Atypical antipsychotic medication improves aggression, but not self-injurious behaviour, in adults with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res.* (2007). 52:132-40. doi: 10.1111/j.1365-2788.2007.00981.x
- Aman MG, Gharabawi GM. Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone. *J Clin Psychiatry.* (2004) 65:1197-210. doi: 10.4088/JCP.v65n0907
- Bhaumik S, Branford D, Barrett M, Gangadharan SK. *The Frith Prescribing Guidelines for People With Intellectual Disability.* Available online at: <https://www.wiley.com/en-us/The+Frith+Prescribing+Guidelines+for+People+with+Intellectual+Disability%2C+3rd+Edition-p-9781118897201> (accessed January 30, 2018).
- Gerlai R, Gerlai J. Autism: a target of pharmacotherapies? *Drug Discov Today.* (2004) 9:366-74. doi: 10.1016/S1359-6446(04)03039-9
- Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry.* (2016) 29:103-25. doi: 10.1097/YCO.0000000000000233
- Ali A, Blickwedel J, Hassiotis A. Interventions for challenging behaviour in intellectual disability. *Adv Psychiatr Treat.* (2014) 20:184-92. doi: 10.1192/apt.bp.113.011577

28. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* (2004) 10:193–200. doi: 10.1002/mrdd.20031
29. Chabane N, Leboyer M, Mouren-Simeoni MC. Opiate antagonists in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* (2000) 9(Suppl. 1):44–50. doi: 10.1007/s007870070018
30. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic.* (1985) 89:485–91. doi: 10.1037/t10453-000
31. Roy A, Matthews H, Clifford P, Fowler V, Martin DM. Health of the Nation Outcome Scales for People with Learning Disabilities (HoNOS-LD). *Br J Psychiatry.* (2002) 180:67–70. doi: 10.1192/bjp.180.1.67
32. Guy W. *Clinical Global Impression (CGI)*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (1976).
33. Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, Park SBG, Hadden S, Burns A. Health of the nation outcome scales (HoNOS): research and development. *Br J Psychiatry.* (1998) 172:11–8. doi: 10.1192/bjp.172.1.11
34. WHO. *The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment*. Available online at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf (accessed May 12, 2020).
35. Scheifes A, Egberts TCG, Stolker JJ, Nijman HLI, Heerdink ER. Structured medication review to improve pharmacotherapy in people with intellectual disability and behavioural problems. *J Appl Res Intellect Disabil.* (2016) 29:346–55. doi: 10.1111/jar.12183
36. Bowring DL, Totsika V, Hastings RP, Toogood S, McMahon M. Prevalence of psychotropic medication use and association with challenging behaviour in adults with an intellectual disability. A total population study. *J Intellect Disabil Res.* (2017) 61:604–17. doi: 10.1111/jir.12359
37. Ramerman L, Hoekstra PJ, de Kuijper G. Changes in health-related quality of life in people with intellectual disabilities who discontinue long-term used antipsychotic drugs for challenging behaviors. *J Clin Pharmacol.* (2019) 59:280–7. doi: 10.1002/jcph.1311
38. Lonchamp S, Gerber F, Aubry J-M, Desmeules J, Kosel M, Besson M. Pain interventions in adults with intellectual disability: a scoping review and pharmacological considerations. *Eur J Pain.* (2020) 24:875–85. doi: 10.1002/ejp.1547
39. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* (2018) 10:1–13. doi: 10.1177/2042098618809927
40. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* (2017) 63:354–64.
41. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Med.* (2018) 109:386–99. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05705-1
42. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* (2017) 14:697–710. doi: 10.1038/nrgastro.2017.117
43. Mookhoek EJ, Meijs VMM, Loonen AJM, Leufkens HGM. Dyspepsia in chronic psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry.* (2005) 38:125–7. doi: 10.1055/s-2005-864123
44. Zaal RJ, van der Kaaij ADMM, Evenhuis HM, van den Bemt PMLALA. Prescription errors in older individuals with an intellectual disability: prevalence and risk factors in the Healthy Ageing and Intellectual Disability Study. *Res Dev Disabil.* (2013) 34:1656–62. doi: 10.1016/j.ridd.2013.02.005
45. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ.* (2017) 356:603. doi: 10.1136/bmj.j603
46. Hefner G, Wolff J, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Roll SC, et al. Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients. *J Neural Transm.* (2020) 127:1185–98. doi: 10.1007/s00702-020-02214-x
47. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. Probleme der Dauertherapie mit Benzodiazepinen und verwandten Substanzen: Verschreibungspraxis, Epidemiologie und Entzugsbehandlung. *Dtsch Arztebl Int.* (2015) 112:1–7. doi: 10.3238/arztebl.2015.0001
48. Kaufmann CN, Spira AP, Depp CA, Mojtabai R. Long-term use of benzodiazepines and nonbenzodiazepine hypnotics, 1999–2014. *Psychiatric Serv.* (2018) 69:235–8. doi: 10.1176/appi.ps.201700095
49. Bergman H, Soares-Weiser K. Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* (2018) 1:CD00204. doi: 10.1002/14651858.CD00204.pub2
50. Scheifes A, Walraven S, Stolker JJ, Nijman HLI, Egberts TCG, Heerdink ER. Adverse events and the relation with quality of life in adults with intellectual disability and challenging behaviour using psychotropic drugs. *Res Dev Disabil.* (2016) 49–50:13–21. doi: 10.1016/j.ridd.2015.11.017
51. O'Dwyer M, Peklar J, McCallion P, McCarron M, Henman MC. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open.* (2016) 6:e010505. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010505
52. Choong E, Bondolfi G, Etter M, Jermann F, Aubry J-MM, Bartolomei J, et al. Psychotropic drug-induced weight gain and other metabolic complications in a Swiss psychiatric population. *J Psychiatr Res.* (2012) 46:540–8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.014
53. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us?. *Can J Hosp Pharm.* (2013) 66:201–2. doi: 10.4212/cjhp.v66i3.1261
54. de Kuijper G, Evenhuis H, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Effects of controlled discontinuation of long-term used antipsychotics for behavioural symptoms in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* (2014) 58:71–83. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01631.x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Lonchamp, Gerber, Aubry, Desmeules, Kosel and Besson. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3.2 Prise en charge et surveillance des effets indésirables des psychotropes : l'exemple du syndrome métabolique et l'exemple de l'intervalle QT

Dans l'étude observationnelle présentée en début de la partie 3, la présence d'un effet indésirable ne faisait pas partie de la liste des critères d'une prescription inappropriée. En effet dans une population qui présente des pathologies réfractaires au traitement médicamenteux, on peut admettre des situations où la balance bénéfique/risque est estimée en faveur de la prescription, au prix d'un effet indésirable qu'on admet comme tolérable. Dans ces situations, une mention dans le dossier des raisons du choix du traitement devrait figurer, de même qu'une attitude visant à diminuer par ailleurs tout autre facteur pouvant contribuer à l'effet indésirable.

Tous les patients inclus dans l'étude observationnelle étaient sous antipsychotiques. A l'observation des données démographiques et médicales de ces patients, une réflexion autour de deux effets indésirables fréquents et/ou graves des antipsychotiques et des psychotropes en général a été menée. La prise de poids et le syndrome métabolique et la prolongation de l'intervalle QT.

3.2.1 Prise de poids et syndrome métabolique

L'espérance de vie des IADI a considérablement augmenté au cours du XXe siècle, avec un âge moyen de 66 ans en 1999 [240], [241]. Comme dans la population générale, les risques cardiovasculaires deviennent donc un problème croissant dans la population DI, bien qu'ils soient souvent négligés et qu'ils ne soient pas pris en charge adéquatement [242]–[244].

Les facteurs de risque cardiovasculaire comprennent le surpoids et l'obésité, une faible activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie [245].

Par rapport à la population générale, la consommation de tabac et d'alcool est similaire chez les adultes présentant une DI légère, mais plus faible dans le reste de la population DI [246], [247]. Selon une étude basée sur la cohorte « Healthy Ageing in Intellectual Disability (HA-ID) » comprenant 1050 IADI de plus de 50 ans aux Pays-Bas, la prévalence du diabète et de l'hypertension est similaire à celle de la population générale [242]. Cependant, certains risques sont accrus dans la population DI, comme la prévalence du surpoids et de l'obésité [248], [249] et d'une faible activité physique [250]–[252].

Le syndrome métabolique se produit lorsqu'une personne présente une obésité abdominale et deux ou plus des symptômes suivants :

- Hypertriglycéridémie,
- Taux de cholestérol HDL bas,
- Hypertension artérielle,
- Hyperglycémie à jeun [253].

Le syndrome métabolique est décrit plus fréquemment chez les IADI que dans la population générale. Une étude réalisée par Room et al. aux Pays-Bas a montré une prévalence du syndrome métabolique de 46 % chez les adultes présentant une DI et des troubles du comportement, institutionnalisés contre 29 % dans la population générale [254]. Des facteurs tels que l'âge, un score nutritionnel bas et la

consommation d'antipsychotiques de première génération étaient associés à un risque plus élevé de syndrome métabolique. Une seconde étude aux Pays-Bas a montré que la prévalence du syndrome métabolique chez des adultes âgés, institutionnalisés présentant une DI était de 25 %, contre 16 % dans la population générale de la même catégorie d'âge [248].

Cette prévalence accrue peut être due à plusieurs facteurs. Certains syndromes congénitaux sont plus sujets au syndrome métabolique, tels que le syndrome de Down et le syndrome de Prader Willi [42], [255]. De plus, les IADI semblent avoir plus souvent une mauvaise hygiène de vie que la population générale, avec une mauvaise alimentation et un manque d'activité physique.

Par ailleurs, comme chez les patients schizophrènes ou traités par antipsychotiques pour d'autres pathologies mentales, on peut se poser la question du lien entre la prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique et la prise médicamenteuse. En effet, les antipsychotiques, en particulier les antipsychotiques atypiques, sont connus pour provoquer une prise de poids qui peut à son tour entraîner un syndrome métabolique [256], [257].

L'espérance de vie des patients schizophrènes est plus courte de 20 ans comparée à celle de la population générale. Cette mortalité prématurée est en partie due aux maladies cardiovasculaires, et donc potentiellement liée aux effets secondaires métaboliques des antipsychotiques [258]–[260].

Une revue systématique et une méta-analyse a montré que le risque de syndrome métabolique est plus élevé de 58 % (RR 1.58, 95% CI: 1.35-1.86, $p < 0.001$) chez les personnes souffrant d'une maladie mentale grave que dans la population générale [261]. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence de risque de syndrome métabolique selon les catégories diagnostiques, schizophrénie, trouble bipolaire et dépression sévère. Par contre, les patients sous antipsychotiques avaient un risque significativement augmenté par rapport à ceux qui étaient naïfs d'antipsychotiques. Ceci oriente donc vers l'origine médicamenteuse plus qu'un risque en lien avec la pathologie de base [261].

Dans une cohorte suisse s'intéressant prospectivement à la prévalence du syndrome métabolique chez des patients psychiatriques recevant des médicaments psychotropes vs une population contrôle, ainsi qu'à son risque cardiovasculaire, les chiffres de prévalences sont plus bas, autour de 30%, en lien avec l'épidémiologie du pays. La prévalence de syndrome métabolique était en particulier trois fois plus élevée chez les femmes âgées de 35 à 49 ans de la cohorte psychiatrique que dans la cohorte populationnelle [262]. Pourtant, la proportion de patientes traitées pour le syndrome métabolique était deux fois plus importante dans la population contrôle que dans la cohorte psychiatrique [262].

Le risque de prise de poids et de syndrome métabolique dépend de l'antipsychotique prescrit. Il est connu pour être élevé avec l'olanzapine et la clozapine, modéré avec la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone, et faible avec l'aripiprazole, l'asénapine, la lurasidone et la ziprasidone [263]–[266]. Les mécanismes impliqués sont pluriels et semblent impliquer l'antagonisme de ces molécules pour les récepteurs à l'histamine 1 (H1), à la sérotonine (5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}) et aux récepteurs alpha-adrénérgiques dans l'hypothalamus, ainsi qu'en stimulant les voies métaboliques orexigènes, tels que le métabolisme de l'insuline, et en inhibant les voies métaboliques anorexigènes [267], [268]. Il a de plus été montré que les effets hyperglycémiant de l'olanzapine étaient exacerbés chez des souris obèses comparés à des souris minces, démontrant ainsi qu'une obésité préexistante augmente le risque d'effets secondaires dû à l'olanzapine [269].

Dans l'étude observationnelle décrite ci-dessus, nous avons relevé deux cas représentatifs de la problématique du syndrome métabolique et de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. En effet, un des sujets était sous traitement de clozapine alors qu'il présentait un syndrome métabolique, et un autre était sous traitement d'olanzapine alors qu'il présentait une obésité. Le sujet présentant un syndrome métabolique était aussi sous traitement antihypertenseur et statine. Ces deux

antipsychotiques qui présentent le plus grand risque de prise de poids et de syndrome métabolique [270]–[275] ne devraient être prescrits qu'en dernier recours chez ces patients à risque. Or, ces prescriptions n'étaient pas accompagnées d'une discussion sur le choix de ces traitements et de leur balance risque/bénéfice dans le dossier des patients, ni d'une surveillance des paramètres métaboliques et du poids, ni de mesures pour la réduction d'autres facteurs de risque de prise de poids.

3.2.2 Prolongation de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT est un marqueur de risque bien établi de Torsade de Pointes (TdP), et une cause de mort subite. Le risque de TdP augmente lorsque l'intervalle QT corrigé (QTc) s'allonge. Il n'existe pas de définition stricte de l'allongement de l'intervalle QTc. Cependant, plusieurs définitions indiquent qu'un intervalle QTc limite peut être défini comme un QTc>450 ms chez les femmes et un QTc>440 ms chez les hommes, et qu'un intervalle QTc anormal peut être défini comme un QTc>480 ms chez les femmes et un QTc>470 ms chez les hommes [276]. Il a été démontré qu'un QTc>500 ms est associé à un risque 2 à 3 fois plus élevé de TdP [277].

L'intervalle QT est le temps entre le début de l'onde Q à la fin de l'onde T sur le tracé d'un ECG. Cela correspond au temps entre la dépolarisation ventriculaire et sa repolarisation. Les dérèglements des canaux ioniques cardiaques, en particulier la diminution du courant potassique, entraînent une prolongation de l'intervalle QT (voir Figure 1) [278]–[281].

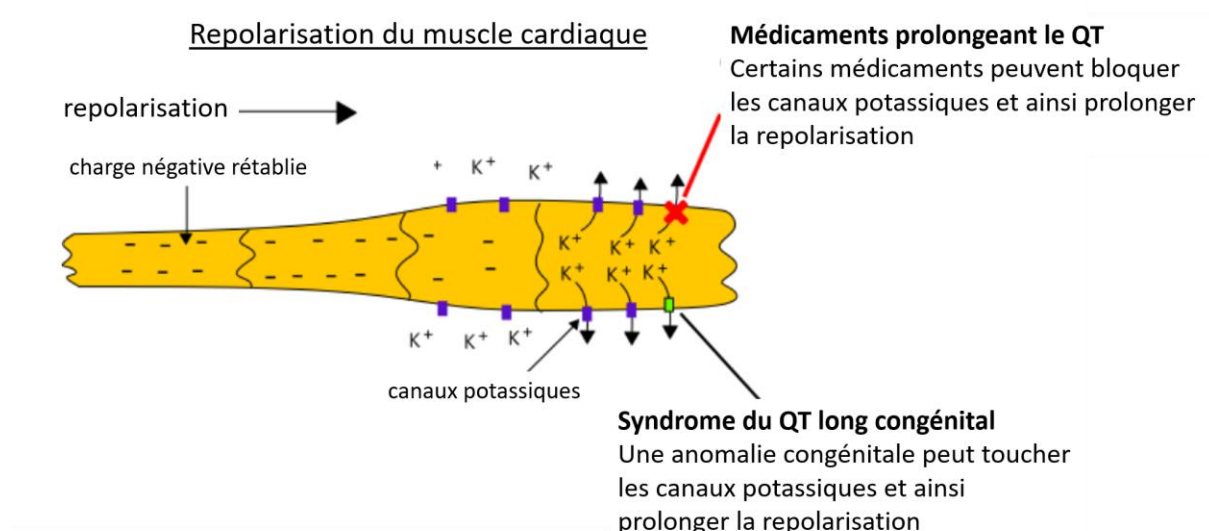


Figure 1 : Mécanisme de prolongation de l'intervalle QT (tiré de [282])

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc est accru par plusieurs facteurs : certaines conditions cardiaques (telles que le syndrome congénital du QT long ou l'insuffisance cardiaque congestive), l'âge avancé, le sexe féminin, les perturbations électrolytiques et nombreux médicaments [283]. De plus,

deux syndromes associés à la DI sont connus pour causer des prolongations de l'intervalle QT, à savoir le syndrome de Williams [284]–[287] et le syndrome de Rett [288]–[290].

Il existe plusieurs classes de médicaments qui peuvent induire un allongement de l'intervalle QTc, comme les antipsychotiques, les antidépresseurs, certains analgésiques ou certains antibiotiques. La plupart des antipsychotiques par exemple, inhibent les canaux potassiques et peuvent donc induire une prolongation de l'intervalle QT à divers degrés [291]. Dans la pratique, les antipsychotiques associés avec un risque accru de prolongement de l'intervalle QT sont le sertindole, l'amisulpride, la ziprasidone, la quétiapine, l'halopéridol IV, la clotiapine, l'olanzapine et la rispéridone [283], [292]–[294]. Certains antidépresseurs, tels que le citalopram et l'escitalopram, peuvent aussi causer une prolongation de l'intervalle QT [295]. Le risque augmente lorsque ces médicaments allongeant le QT sont prescrits en combinaison [296]. Une étude d'Ansermot et al. a ainsi montré que la prévalence de QT prolongé et d'anomalies de l'ECG était élevée chez les patients hospitalisés en hôpital psychiatrique, avec des prévalences respectives de 7,6% et 17,9% [297].

Lorsqu'un médicament allongeant l'intervalle QT est prescrit, une surveillance par ECG doit être effectuée si le patient présente un risque cardiaque accru, lors de la prescription d'un médicament qui présente un risque élevé d'allongement de l'intervalle QT ou s'il existe des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques susceptibles d'augmenter ce risque [283], [298].

Dans le cadre de notre étude observationnelle, trois sujets sur quatorze se sont vu prescrire au moins un antipsychotique associé au lithium, et six sujets se sont vu prescrire au moins un antipsychotique associé à un antidépresseur, deux situations qui sont connues pour augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT [296].

Cinq sujets sur quatorze ont présenté au moins un épisode d'allongement de l'intervalle QT pendant l'étude. Deux sujets masculins ont eu un QTc compris entre 440 et 450 ms, un sujet masculin a eu un QTc compris entre 450 et 460 ms, et un sujet masculin a eu un QTc supérieur à 460 ms. Un sujet féminin a eu un QTc supérieur à 480 ms (495 ms). Concernant les 4 sujets masculins, l'allongement du QT était faible. Chez le sujet féminin par contre, un QTc de 495 ms a été enregistré, ce qui correspond à un risque significatif de TdP. Aucune hypokaliémie ni hypocalcémie n'a été détectée chez ces sujets. Ces effets indésirables n'étaient pas toujours identifiés ni discutés dans le dossier du patient et n'étaient pas accompagnés d'une surveillance particulière.

Le syndrome métabolique et la prolongation de l'intervalle QT sont des effets indésirables connus des psychotropes et des antipsychotiques en particulier. Néanmoins, on remarque que la prévention des effets indésirables, notamment somatiques, ou leur prise en charge, n'est pas une priorité dans la population avec DI, comme c'est le cas dans la population psychiatrique en général [262]. Cette observation a donc poussé à intégrer les dimensions de surveillance, de traitement et de documentation des effets indésirables dans TOP-ID.

4. Développement d'un outil d'aide à la prescription et de prescription (TOP-ID)

4.1 Développement d'un outil d'aide à la prescription et à la de prescription avec une méthode Delphi

L'objectif de cet outil, l'outil TOP-ID (Tool to Optimize Prescription in adults with Intellectual Disability), est de systématiser et de documenter les pratiques de prescription chez les adultes présentant une DI dans le but de les améliorer. L'accent est mis sur l'efficacité mais aussi sur la sécurité de la prescription médicamenteuse chez les patients en tenant compte de leurs caractéristiques individuelles ainsi que sur la documentation de l'ensemble du processus de prescription. L'outil centré sur la prescription médicamenteuse n'est pas conçu comme un outil de gestion globale du patient atteint d'une DI. Il ne décrit donc pas les mesures non pharmacologiques à envisager, bien que celles-ci soient toujours à privilégier, notamment pour les troubles du comportement.

Une première version de l'outil a été développée en 2017. Elle comprend quatre guides de prescription qui doivent être utilisés en cas de signes cliniques :

- La douleur,
- Les troubles du sommeil,
- Les troubles gastro-intestinaux,
- Les troubles du comportement.

Ces quatre guides de prescription ont été choisis parce qu'ils correspondent à des problèmes cliniques récurrents dans cette population, qui peuvent être difficiles à diagnostiquer et entraînent des problèmes de prescription, comme discuté dans les chapitres précédents.

Outre ces quatre guides de prescription, l'outil comprend un guide pour la de prescription des psychotropes, qui doit être utilisé à intervalles réguliers pour revoir le traitement de chaque patient. Pour faciliter l'utilisation de l'outil en milieu clinique, une version électronique, sous forme de site web, a été développée avec l'aide d'un spécialiste en informatique, ayant déjà travaillé sur le développement d'outils en pharmacologie.

Le manuscrit ci-dessous, publié en octobre 2020 dans le BMJ Open [299], décrit la méthodologie du développement de l'outil, en quatre étapes basées sur des consensus d'experts : la sélection des domaines médicaux (par quatre experts), une revue approfondie de la littérature, huit entretiens semi-structurés et une procédure d'itération Delphi. Trente-cinq médecins francophones de différents domaines d'expertise ont été contactés pour la procédure Delphi. Deux tours d'itération ont été nécessaires. Dix-huit des experts ont répondu à toutes les questions des deux tours. Quarante-vingt-un items ont été soumis aux experts lors du premier tour. Soixante-neuf pour cent des items ont atteint un taux de consensus fixé à 65% ou plus lors de ce tour. Treize items ont ensuite été reformulés, selon les remarques du premier tour et soumis aux experts pour le deuxième tour Delphi. A l'issue de ce deuxième tour, tous les items ont obtenu un taux de consensus de 65% ou plus. TOP-ID est ainsi le premier outil de prescription et de prescription en français destiné à réduire les prescriptions inappropriées dans la population DI et validé selon une méthode consensuelle.

BMJ Open TOP-ID: a Delphi technique-guided development of a prescription and deprescription tool for adults with intellectual disabilities

Sophie Lonchamp^{1,2,3}, Fabienne Gerber,² Jean-Michel Aubry,⁴ Jules Desmeules,^{3,5} Marie Besson,^{1,6} Kosel Markus²

To cite: Lonchamp S, Gerber F, Aubry J-M, *et al.* TOP-ID: a Delphi technique-guided development of a prescription and deprescription tool for adults with intellectual disabilities. *BMJ Open* 2020;**10**:e039208. doi:10.1136/bmjopen-2020-039208

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039208>).

Received 08 April 2020
Revised 22 September 2020
Accepted 11 October 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Ms Sophie Lonchamp;
sophie.lonchamp@hcuge.ch

ABSTRACT

Objectives Adults with an intellectual disability (AWID) are often polymedicated because of somatic and psychiatric health problems. Besides, they may display challenging behaviours, leading to off-label prescription of psychotropic drugs, without efficacy and with numerous adverse effects. In this context, a prescription/deprescription tool (Tool for Optimising Prescription in Intellectual Disability/TOP-ID) was developed to improve the care of AWID. This paper describes how TOP-ID was designed.

Design Four-step consensus-based process involving a review of the literature, eight semistructured interviews and a two-round Delphi process.

Setting Seventeen general practices and university and general hospitals from Belgium, France and Switzerland.

Participants Eighteen French-speaking physicians from different domains of expertise participated in the Delphi process.

Primary and secondary outcome measures For the Delphi iteration process, consensus was defined as at least a 65% agreement between the experts.

Results Two rounds were needed for the Delphi process. Eighty-one items of the tool were submitted to 18 out of 35 recruited French-speaking experts during the first round. Sixty-nine per cent of the items reached a rate of agreement of 65% or more in that round. Thirteen questions were reformulated and resubmitted for the second Delphi iteration round. All of the statements reached a rate of agreement of 65% or more in the second round.

Conclusion TOP-ID is the first prescription–deprescription tool developed specifically for AWIDs in French. It is intended to help prescribers document patient care in order to reduce prescription errors and to improve safety. The next steps of the project include the development of an electronic version of TOP-ID and a utility study.

INTRODUCTION

Intellectual disability (ID) is a neurodevelopmental disorder affecting conceptual, social and practical domains and impacting adaptive functioning. Based on international studies, the prevalence of ID is around 0.5% in adults.^{1,2}

Strengths and limitations of this study

- Tool for Optimising Prescription in Intellectual Disability (TOP-ID) is the first prescription/deprescription tool dedicated to adults with intellectual disability.
- It was designed by a panel of French-speaking experts with a two-round Delphi iteration process.
- Due to the scarcity of the literature data, TOP-ID is mainly based on expert opinions and pharmacological data.
- TOP-ID's clinical utility will need to be tested.

The health status of adults with ID (AWID) is poorer than in the general population and in addition, somatic and psychiatric conditions are often difficult to diagnose or might be underdiagnosed due to atypical presentations, partly attributable to communication issues.

Besides, one of the major concerns in caring for AWIDs are challenging behaviours. They can be defined as a range of disruptive and dangerous behaviours that include aggression, self-injury, property destruction, stereotypies and pica.^{3,4} Their prevalence increases with the severity of the disability and is linked to comorbid autism spectrum disorder. For these reasons, AWIDs are at risk of being polymedicated, in particular with psychotropic drugs.

Prescription in AWIDs is further complicated by the fact that they are systematically excluded from clinical trials aiming at assessing medication. As a result, indications and benefit–risk balances are never clearly determined for this population and evidence-based data are lacking. Despite this lack of evidence, polypharmacy, defined by the concurrent use of five drugs or more, is frequently observed in AWIDs and increases with the severity of the disability and the



associated comorbidities.^{5,6} Polypharmacy is a risk factor for drug–drug interactions associated with numerous potential adverse effects.^{7–9}

Among the few existing guidelines for the care of AWIDs, most of them cover challenging behaviours only and remain mainly theoretical.^{10–13} A small number, such as the Frith prescribing guidelines,¹⁴ or the Surrey Place primary care guidelines,^{15,16} are more practice oriented. To our knowledge, these guidelines were not developed using a Delphi method. Moreover, they do not include deprescribing strategies.

The aim of this work was to develop the first prescription/deprescription tool for AWIDs: the Tool for Optimising Prescription in Intellectual Disability (TOP-ID). TOP-ID is based on literature data and on clinical expert opinions. Its goal is to help assess, diagnose and treat symptoms appropriately in four common clinical situations. A deprescription guide is included as well.

This paper describes how TOP-ID was elaborated.

METHODS

The development of the tool was split into three steps.

Step 1: selection of the medical domains

The project was led by a multidisciplinary research group composed of a psychiatrist, a psychopharmacologist, a psychologist and a PhD student in clinical pharmacology at the Geneva University Hospitals in Switzerland. The group first selected the medical domains to be addressed in the preliminary tool version, based on the following: their observed prevalence among patients hospitalised in a unit specialised in the care of AWIDs, the fact that communication issues have a high impact on their detection and management, and their association with significant prescription issues.

The selected domains were ‘pain management’, ‘gastrointestinal disorders’, ‘sleep disorders’ and ‘challenging behaviours’. For each domain selected, a prescription guide was then developed. Each prescription guide was based on the same model: assessment, diagnosis, treatment, reassessment, and evaluation of the efficacy and safety of the treatment.

Due to the high prevalence of inappropriate polypharmacy in AWIDs, a deprescription guide was added. The deprescription guide includes two sections: ‘When to deprescribe’ and ‘How to deprescribe’.

Attached to both prescription and deprescription guides were a number of annexes containing information on frequent disorders in AWID population, evaluation scales and tables, and information on specific drugs.

Step 2: literature reviews, semistructured interviews and draft agreement

Literature reviews and semistructured interviews

For each selected domain, a scoping review of the literature was conducted. Medline and Google Scholar databases were searched systematically using the keywords

described in online supplemental appendix 1. The data were complemented by information found in guidelines and books on ID such as the DM-ID2,¹⁷ the Frith prescribing guidelines,¹⁴ the Surrey Place guidelines¹⁵ and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines.¹⁸ Results of each literature review were analysed by the multidisciplinary research group and a first version of the prescription–deprescription tool was developed in 2017. A summary of each guide is presented in online supplemental appendix 2.

Regarding pain management, information was found on pain assessment in AWIDs,^{19–26} but information on pharmacological treatment relied mainly on guidelines for the general population, based on the WHO pain ladder, and on local guidelines of the Geneva University Hospitals.^{27–29} The scoping review on which the pain prescription guide is based has been published by the research group.³⁰ For gastrointestinal disorders, information was derived from guidelines for the general population, such as the World Gastroenterology Organisation,³¹ NICE³² and the American Gastroenterological Association.³³ For sleep disorders, information was based on the international classification of sleep disorders,³⁴ and on French guidelines for the general population and for individuals with ID.^{35–37} The guide on challenging behaviours relied on guidelines such as the DM-ID2,¹⁷ the Frith Prescribing Guidelines,¹⁴ the Surrey Place Centre Guidelines,¹⁵ the International Guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with IDs¹³ and the Royal College of Psychiatrists guidelines.³⁸ The deprescription guide was partly based on deprescription reviews, mainly in older people^{39–44} augmented with theoretical pharmacological considerations. The four prescription guides are designed for clinical use. The deprescription guide should be used at preset time points (once a month for example) or whenever indicated by the clinical situation.

This first version of the tool was then presented to eight medical experts of the French-speaking part of Switzerland during semi-structured interviews. The experts were chosen based on their expertise in a domain addressed by the tool (clinical pharmacology, neurology, sleep disorders, ID psychiatry or internal medicine), on their interest for the project and on their availability to participate in the semistructured interviews. Each interview started with a short presentation of the project, followed by 43 specific questions. The interview ended with a discussion and general comments by the expert on the tool. All the answers and comments of the experts were reviewed by the research group and then included in the tool. This process resulted in the development of 81 questions presented to the Delphi experts.

Step 3: Delphi iteration process

A Delphi iteration process was then used to find a consensus on the 81 items of the questionnaire, which were based on the semi-structured interviews. The experts also had access to the tool in its entirety and could make

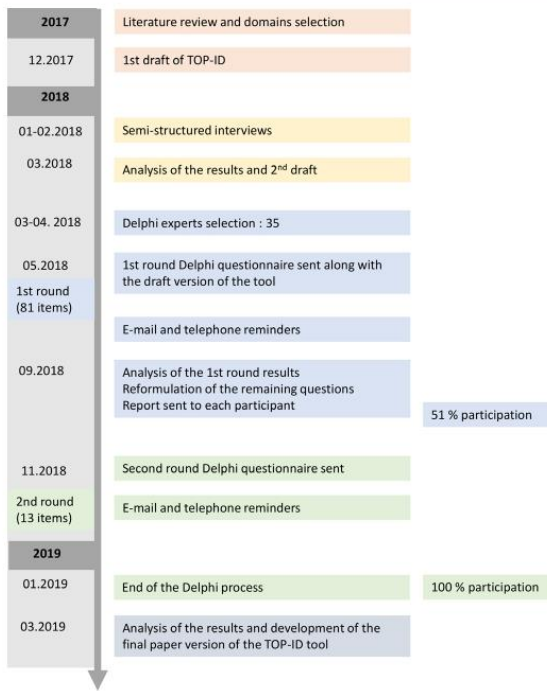


Figure 1 Flow chart of the development process. TOP-ID, Tool for Optimising Prescription in Intellectual Disability.

suggestions on every aspect of the tool. The Delphi technique is designed to build consensus on a specific topic by means of a questionnaire delivered to selected experts of the topic. The questionnaires are subject to multiple iterations until a consensus is reached among the experts.⁴⁵

Recruitment of experts

Thirty-five French-speaking international experts (Switzerland, France, Belgium and Canada) in various fields of expertise (clinical pharmacology, psychiatry, neurology, sleep disorders, internal medicine) were contacted. The Delphi experts were approached through the research group network. They were working in ID, having a special interest for this population or being a specialist for the chosen domain of the tool.

Delphi rounds

The RedCap application was used to conduct the online survey.⁴⁶ Email and phone reminders were sent every 2–3 weeks to the experts who had not answered the survey yet. For the first round, experts had to answer yes/no questions or multiple-choice questions. ‘Does not know’ was also a possible answer. Each item contained a rationale and references to the literature. Evidence of the propositions was classified as follows: A: data coming from specific literature in AWIDs (any type of study, except for single case studies), B: data coming from Swiss or international recommendations for the general population

or other vulnerable populations, and C: consensus of the research group based on their clinical experience.

Experts were encouraged to motivate their answers and to provide useful references for each question. The ‘does not know’ answers were not recorded for the determination of the consensus.

In accordance with previous studies, the consensual agreement rate was fixed at 65%.^{47–49} This means that items for which the consensus rate was 65% or more among the experts were kept in the tool.

Questions for which no consensus was reached in the first round were reformulated and submitted in a second Delphi round with further arguments and references to support the statement. For the second round, the experts were asked to take a definite position, based on the rationale and references. Therefore, the ‘does not know’ option was removed and only yes/no questions were left. The Delphi iteration process stopped when all the questions reached a 65% or more consensus rate.

Patient and public involvement

Patients and public were not involved in the study process.

RESULTS

The flow chart of the development process is shown in figure 1.

Semistructured interviews

Two investigators conducted one semistructured interview with each of the eight experts selected. Forty-three questions on TOP-ID were presented to the experts. Data from semistructured interviews were then analysed and discussed by the research group. These discussions resulted in the development of 81 questions for the Delphi iteration process.

Delphi method

Among the 35 French-speaking experts, 18 answered all the questions (51% response rate), which is in the acceptable range for this type of process according to the literature.⁴⁵ The characteristics of the Delphi experts contacted for the first round and of those who completed the whole process are detailed in table 1.

Eighty-one questions were generated about the non-consensual items of TOP-ID. Fifty-six (69%) of the 81 items reached consensus after the first Delphi round (table 1). For 6 (7%) of the 56 items with a consensus, the experts’ position was in opposition with the research group’s position. After discussion by the research group, four items were modified accordingly in the tool and two were kept unchanged. The concerned questions are detailed in online supplemental appendix 3.

Nineteen items (23%) were non-consensual and reformulated into 13 new questions based on the experts’ comments and on the literature (see online supplemental appendix 4). The ‘does not know’ answers represented 15% of all answers.



Table 1 Characteristics of the Delphi experts contacted for the first round (left) and those who completed the whole process (right)

	All experts (n=35)	Experts who completed the Delphi process (n=18)
Domain of expertise		
Psychiatry	19 (54%)	7 (39%)
Internal medicine	5 (14%)	3 (17%)
Pharmacology	4 (11%)	4 (22%)
Neurology	4 (11%)	2 (11%)
Geriatric medicine	3 (9%)	2 (11%)
Country of activity		
Switzerland	20 (57%)	11 (61%)
France	9 (26%)	6 (33%)
Belgium	2 (6%)	1 (6%)
Canada	3 (9%)	0 (0%)
Spain	1 (3%)	0 (0%)

The 13 new questions were then submitted for the second Delphi round to the 18 experts who had completed round 1. All 18 experts that completed the first round also completed the second. The 13 (100%) items were validated during the second round. Table 2 summarises the answer and consensus rates of the two rounds of the Delphi iteration process.

The final version of TOP-ID is summarised in online supplemental appendix 2.

DISCUSSION

TOP-ID is the first prescription–deprescription tool dedicated to helping healthcare professionals in caring for AWIDs in four frequent clinical situations: pain, gastrointestinal and sleep disorders, as well as challenging behaviour management. The deprescription guide is meant to be used regularly, once a month for example, to decrease inappropriate polypharmacy.

Besides, TOP-ID should also help promote documentation of clinical situations and related prescriptions, which may generate clinical data on efficacy and adverse

Table 2 Answer and consensus rates of the two rounds of the Delphi iteration process

	Round 1	Round 2
Number of experts who answered (%)	18 (51)	18 (100)
Number of questions	81	13
Number of items with a consensus ≥65% (%)	62 (77)	13 (100)
Of which, items with a consensus in opposition (%)	6 (7)	0 (0)
Number of items with no consensus (%)	19 (23)	0 (0)

effects, and contribute to reducing repeated prescription errors. Finally, since TOP-ID contains multiple annexes—including evaluation tools, differential diagnosis clues, prescription algorithms and drug selection, as well as complete pharmacological information on drugs—it should represent an interesting teaching opportunity for residents in charge of AWIDs.

Strengths and limitations

TOP-ID was constructed in analogy to other validated prescription and deprescription tools in different vulnerable populations, such as the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment,⁵⁰ the Beers criteria⁵¹ for the geriatric population or the Potentially Inappropriate Medication-Check tool⁴⁸ in internal medicine. However, as the literature in the field of ID is scarce, a list of clear prescribing indicators could not be developed. The strong need for practical guides in that population led us to develop a comprehensive tool that includes guides for the assessment, treatment and documentation of the clinical process in four clinical domains.

The Delphi iteration process is a validated and robust method, often used in domains where knowledge and guidelines are sparse. This method is thus well adapted to the matter of prescription in AWIDs, which is an issue often overlooked by scientific research.

We were able to recruit 35 international French-speaking experts, coming from various areas of expertise. The response rate after the first round was 51%, and we ended up with 18 experts, which is in the range of what is observed in such a process.

Despite the lack of literature, by putting weight on clinical expert opinions, a consensus was reached in 76% of the items after the first round, and on 100% after the second round. This high and rapidly attained consensus among the experts is promising in terms of the clinical utility of the tool.

Compared with other prescription tools or guidelines and despite the lack of literature data, TOP-ID suggests simple clinical strategies aimed at helping systematise and harmonise practices.

Among the chosen clinical situations, pain and challenging behaviour are two conditions particularly difficult to manage because of communication issues, leading to a high subjective component in their assessment. Hence, TOP-ID proposes a two-step process in non-verbal patients: an assessment by a first carer, using validated scales but also including a hetero-evaluation of pain intensity on a Numeral Analogue Scale (NAS). A second carer is then asked to give her/his hetero-evaluation of pain intensity on a NAS. Treatment introduction and efficacy evaluation are then decided based on a consensus between both carers.

Regarding challenging behaviours, which is a frequent source of inappropriate polypharmacy, a simple intensity and severity scale has been developed to guide medication needs.



Last, TOP-ID proposes specific drugs for each clinical situation. These options were selected based on literature data, when available, but mostly on our clinical practice and on pharmacological considerations for safety. These clinical strategies need to be validated in a clinical study, but are a first step towards the rationalising of prescription in AWIDs.

Several limitations need to be mentioned.

First of all, despite being built on a validated method, due to the scarcity of literature data, TOP-ID is mainly based on expert opinions and its clinical significance needs to be assessed in a utility study. This is particularly the case for the drug strategies which were selected for challenging behaviours. In the absence of efficacy data, the choice was mainly based on pharmacological considerations, such as adverse effects, drug–drug interactions and inter-individual variability.

Second, the domains of expertise being heterogeneous, the experts did not have an opinion on all questions. The ‘does not know’ answers thus represented 15% of all answers in the first round, a percentage we deemed quite acceptable.

Third, even if the expert panel was international, this is a French-speaking tool and the final choice of drugs was widely influenced by local practices in Switzerland.

Fourth, TOP-ID is a prescription/deprescription tool, therefore it does not describe non-pharmacological interventions, which are a predominant part of the care in case of pain, sleep or gastrointestinal disorders, as well as challenging behaviours.

Finally, since TOP-ID contains many annexes and information, a user-friendly electronic version will be needed.

Unanswered questions and future research

The main unanswered question is the clinical utility of TOP-ID. Therefore, the next step of the process, which is currently ongoing, is the development of an electronic version to facilitate its use in a clinical setting. TOP-ID will then be tested in a clinical trial at the Unit for Intellectual Disabilities and Autism in Adults at the Geneva University Hospitals in order to assess the feasibility, reliability and validity of its use. TOP-ID will then be updated accordingly and translation into other languages will be considered.

Author affiliations

¹Psychopharmacology Unit, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive care, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Geneva, Switzerland

²Unit for Intellectual Disabilities and Autism in Adults, Division of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Geneva, Switzerland

³School of Pharmaceutical Sciences of Geneva and Lausanne, Faculty of Science, University of Geneva, Geneva, Switzerland

⁴Division of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry and Mental Health, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Geneva, Switzerland

⁵Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Geneva, Switzerland

⁶Multidisciplinary Pain Center, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Intensive care and Pharmacology, Geneva University Hospitals, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Contributors SL performed the review of the literature. SL, KM, MB and FG discussed the review of the literature. SL, KM, MB and FG were responsible for the domain selections, for the development of the questionnaires, and for the analysis and interpretation of the results. SL and FG conducted the semistructured interviews and were responsible for the development of the questionnaires on RedCap. SL wrote the paper. KM, MB, FG, JD and J-MA reviewed the draft and contributed to the final version of the paper.

Funding This work was supported by a grant from the ‘Handicap Mental et Société’ Foundation in Geneva (CGR75681).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval No ethical approval was required for this study according to the Swiss Law on Medical Research involving Human Subjects as no patients, patients’ data, human tissue or animals were involved.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. Additional data on the Delphi process and on the tool are available upon request to the corresponding author.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Sophie Lonchampt <http://orcid.org/0000-0001-5526-0270>

REFERENCES

- 1 McKenzie K, Milton M, Smith G, *et al*. Systematic review of the prevalence and incidence of intellectual disabilities: current trends and issues. *Curr Dev Disord Rep* 2016;3:104–15.
- 2 Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, *et al*. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011;32:419–36.
- 3 Matson JL, Minshawi NF. Functional assessment of challenging behavior: toward a strategy for applied settings. *Res Dev Disabil* 2007;28:353–61.
- 4 Matson JL, Neal D. Psychotropic medication use for challenging behaviors in persons with intellectual disabilities: an overview. *Res Dev Disabil* 2009;30:572–86.
- 5 pp. Häfjler F, Thome J, Reis O. Polypharmacy in the treatment of subjects with intellectual disability. *J Neural Transm* 2015;122 Suppl 1:S93–100.
- 6 Lunskey Y, Modi M. Predictors of psychotropic polypharmacy among outpatients with psychiatric disorders and intellectual disability. *Psychiatr Serv* 2018;69:242–6.
- 7 Deb S, Unwin G, Deb T. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:11–25.
- 8 Edelson GA, Schuster JM, Castelnovo K, *et al*. Psychotropic prescribing for persons with intellectual disabilities and other psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2014;65:201–7.
- 9 Joos E, Mehuys E, Remon JP, *et al*. Analysis of drug use in institutionalized individuals with intellectual disability and tube feeding. *Acta Clin Belg* 2016;71:76–80.



- 10 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Challenging behaviour and learning disabilities: prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
- 11 Kishore MT, Udipi GA, Seshadri SP. Clinical practice guidelines for assessment and management of intellectual disability. *Indian J Psychiatry* 2019;61:194–210.
- 12 Centre for Developmental Disability Studies. Health care in people with intellectual disability guidelines for general practitioners. Sydney NSW Department of Health; 2006. https://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0016/231514/Health_Care_in_People_with_Intellectual_Disability_Guidelines.pdf [Accessed 2017-04-11]. 0-646-45673-3.
- 13 Deb S, Kwok H, Bertelli M, et al. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry* 2009;8:181–6.
- 14 Bhaumik S, Branford D, Barrett M. *The Frith prescribing guidelines for people with intellectual disability*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2015.
- 15 Surrey Place. Developmental disabilities primary care program, 2018 Surrey place centre, Canada. Available: <http://www.surreyplace.on.ca/resources-publications/primary-care/outils-a-l'intention-des-dispensateurs-de-soins/>
- 16 Sullivan WF, Berg JM, Bradley E, Cheatham T, et al. Primary care of adults with developmental disabilities: Canadian consensus guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:541–53.
- 17 Fletcher RJ, Barnhill J, Cooper S-A. *DM-ID 2 diagnostic manual-intellectual disability: a textbook of diagnosis of mental disorders in persons with intellectual disability*. New York: NADD Press, 2016.
- 18 NICE guideline. Mental health problems in people with learning disabilities. UK NICE Guideline; 2016. nice.org.uk/guidance/ng54
- 19 Pasero C, McCaffery M. No self-report means no pain-intensity rating. *Am J Nurs* 2005;105:50–3.
- 20 Herr K, Coyne PJ, Key T, et al. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs* 2006;7:44–52.
- 21 Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR, et al. A comparison of the clinical utility of pain assessment tools for children with cognitive impairment. *Anesth Analg* 2008;106:72–8.
- 22 Jutand M-A et al. Echelle EDAAP 2: validation statistique d'une grille d'évaluation de l'expression de la douleur chez les adultes ou adolescents polyhandicapés. *Mot Cérébrale: Réadaptation, Neurol du Développement* 2008;29:93–100.
- 23 Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, et al. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Pediatric Anesthesia* 2006;16:258–65.
- 24 Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs* 2004;5:37–49.
- 25 Weissman-Fogel I, Roth A, Natan-Raav K, et al. Pain experience of adults with intellectual disabilities-caregiver reports. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:914–24.
- 26 Doody O, E. Bailey M. Pain and pain assessment in people with intellectual disability: issues and challenges in practice. *Br J Learn Disabil* 2017;45:157–65.
- 27 HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève. Réseau douleur Genève aux hug, 2017. Available: <http://www.hug-ge.ch/reseau-douleur>
- 28 Réseau douleur. Recommandations de prise en charge de la douleur nociceptive aiguë (adultes). Genève, Switzerland Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG); 2013. <https://www.hug.ch/reseau-douleur/soulager-douleur>
- 29 Réseau douleur400873. Le bon analgésique au bon moment. Geneva, Switzerland Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG); 2012. <http://reseau-douleur.hug-ge.ch>
- 30 Lonchamps S, Gerber F, Aubry J-M, et al. Pain interventions in adults with intellectual disability: a scoping review and pharmacological considerations. *Eur J Pain* 2020;24:875–85.
- 31 Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation-a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:483–7.
- 32 NICE (National Institute for Health Care and Excellence). Constipation overview. UK NICE (National Institute for Health Care and Excellence); 2017. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/constipation>
- 33 Fine K, Schiller L. American gastroenterological association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1461–3.
- 34 Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition. *Chest* 2014;146:1387–94.
- 35 Challamel DM-J. Réseau lucioles - Agenda du sommeil, 2011. Available: <https://www.reseau-lucioles.org/agenda-de-sommeil/>
- 36 Réseau Morphée. Agenda de vigilance et de sommeil. France Réseau Morphée; 2018. http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/01/agenda_2p.pdf
- 37 Haute Autorité de Santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale - Recommandations pour la pratique clinique. France Haute Autorité de Santé (HAS); 2006. https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale
- 38 Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society and Royal College of Speech and Language Therapists. Challenging behaviour: a unified approach. UK Royal College of Psychiatrists; 2007. https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/college-reports/college-report-cr144.pdf?sfvrsn=73e437e8_2
- 39 Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, et al. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16:19.
- 40 Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827–34.
- 41 McKean M, Pillans P, Scott IA. A medication review and deprescribing method for hospitalised older patients receiving multiple medications. *Intern Med J* 2016;46:35–42.
- 42 Kouladjian L, Gnjidic D, Reeve E, et al. Health care practitioners' perspectives on deprescribing anticholinergic and sedative medications in older adults. *Ann Pharmacother* 2016;50:625–36.
- 43 Todd A, Holmes HM. Recommendations to support deprescribing medications late in life. *Int J Clin Pharm* 2015;37:678–81.
- 44 Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martín MD, et al. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. *Eur J Intern Med* 2015;26:e18–19.
- 45 Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assessment Res Eval* 2007;12:10.
- 46 Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–81.
- 47 Vogel C, Zwolinsky S, Griffiths C, et al. A Delphi study to build consensus on the definition and use of big data in obesity research. *Int J Obes* 2019;43:2573–86.
- 48 Desnoyer A, Blanc A-L, Pourcher V, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open* 2017;7:e016070.
- 49 Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008–15.
- 50 Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (screening tool of older Person's prescriptions) and start (screening tool to alert doctors to right treatment). consensus validation. *CP* 2008;46:72–83.
- 51 Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000;34:338–46.

Appendix 1: Literature review process: keywords, limits, and inclusion and exclusion criteria.

Pain:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH])
AND ("Pain Measurement"[MeSH] OR "Pain"[MeSH])
("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH])
AND (("Analgesics"[MeSH]) OR ("Pain"[MeSH] AND "Drug Therapy"[MeSH]))

Sleep disorders:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH])
AND ("sleep" OR "sleeping")

Gastro-intestinal disorders:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH])
AND ("Gastrointestinal Diseases"[MeSH] OR "Signs and Symptoms, Digestive"[Mesh] OR "Helicobacter pylori"[MeSH] OR "Gastroesophageal Reflux"[MeSH] OR "Microbiota"[MeSH])

Challenging behaviours:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH])
AND ("Stereotyped Behavior"[Mesh] OR "Compulsive Behavior"[Mesh] OR "Problem Behavior"[Mesh]
OR "challenging behaviour" OR "challenging behavior" OR "Self-Injurious Behavior"[Mesh] OR
"Aggression"[Mesh])
("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH])
AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "intervention" OR "interventions" OR "management")

Deprescription:

("Intellectual Disability"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder"[MeSH] OR "Cerebral Palsy"[MeSH])
AND ("Polypharmacy"[MeSH] OR "Deprescriptions"[MeSH] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Interactions"[Mesh])

Articles on deprescription in the general or geriatric populations were also retrieved.

The limits used were: "review", "abstract", "10 years" and "humans".

The table below summarizes the inclusion and exclusion criteria applied.

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Type of article	Guidelines, reviews or cohort studies. If not available, clinical trials.	Case reports
Subjects	Individuals with ID	Children only

Topic of the article	<ul style="list-style-type: none">• Prevalence of the health issue (pain, gastro-intestinal problems, sleep disorders, challenging behaviours or polypharmacy)• Origin of the health issue• Assessment of the health issue• Pharmacological treatments for the health issue	Non-pharmacological interventions only
-----------------------------	--	--

For each domain, when information on evidence-based treatments for adults with ID could not be found in the literature, we completed the review by searching for evidence-based treatments in the general population.

Appendix 2: Summary of the final items included in the tool

PAIN
<p>1. Assess the presence of pain and its intensity :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ in verbal patients : locate pain and evaluate intensity on a pain scale ○ in non-verbal patients : <ul style="list-style-type: none"> ▪ evaluate the presence of pain with the help of the EDAAP scale [22] ▪ have the pain intensity rated on a numerical pain scale by two caregivers who know the patient well
<p>2. Assess the presence of pain and its intensity :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ in verbal patient : locate pain and evaluate intensity on a pain scale ○ in non-verbal patients : <ul style="list-style-type: none"> ▪ evaluate the presence of pain with the help of the EDAAP scale [22] ▪ have the pain intensity rated on a numerical pain scale by two caregivers who know the patient well
<p>3. Identify the origin of pain : evaluate the presence of comorbidities, neuropathic pain and painful medical interventions</p>
<p>4. Analgesic treatment :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Etiological treatment of pain ○ Mild pain : paracetamol and/or ibuprofen ○ Moderate pain: tramadol or tapentadol if the patient is taking a CYP2D6 inhibitor drug or is at risk of a serotonergic interaction. ○ Severe pain : morphine ○ Neuropathic pain : Discuss with a specialist the introduction of pregabalin or duloxetine depending on co-morbidities and co-medications ○ Topical treatment : lidocaine ○ Non-pharmacological treatments
<p>5. Reassessment of pain and treatment efficacy</p>
SLEEP DISORDERS
<p>1. Characterize and categorize the sleep disorder (insomnia, diurnal somnolence, nocturnal respiratory disorder, nocturnal motor disorder, other)</p>
<p>2. Identify the origin of the sleep disorder : evaluate life changes, drugs and comorbidities</p>
<p>3. Sleep disorder treatment :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Etiological treatment ○ Behavioural treatment ○ Restless leg syndrome : iron supplementation if indicated, pregabalin ○ Circadian rythm disorder : chronotherapy and luminotherapy, melatonin ○ Insomnia : melatonin ○ Transient insomnia : zolpidem or oxazepam ○ Insomnia related to depression or anxiety : mirtazapine or trazodone

4. Reassessment of sleep and treatment efficacy : fill in a sleep journal
GASTRO-INTESTINAL DISORDERS
1. Characterize and categorize the disorder (constipation, regurgitation, nausea, vomiting, diarrhea)
2. Identify the origin of the disorder : evaluate drugs and comorbidities, fill in a feeding table and/or a stool table if necessary
3. Gastro-intestinal disorders treatments <ul style="list-style-type: none"> ○ Etiological treatment ○ Dietary adaptation ○ Constipation: macrogol or bisacodyl. If no efficacy after 6 months, prucalopride. ○ Gastro-esophageal reflux : esomeprazole ○ Vomiting : domperidone ○ Diarrhea : Enterococcus faecium, loperamide ○ Spasmodic gastro-intestinal pain : butylscopolamine
4. Reassess the disorder and treatment efficacy
CHALLENGING BEHAVIOUR
1. Characterize the challenging behaviour : <ul style="list-style-type: none"> ○ Type of behaviour (stereotypy, aggression, automutilation, agitation, withdrawal, other), ○ Description of the behaviour ○ Severity and intensity scores ○ Risks associated
2. Identify the origin of the behaviour : evaluate somatic problems, drugs and psychiatric comorbidities
3. Treatment of a challenging behaviour : fill in an ABC scale [52] before treatment initiation <ul style="list-style-type: none"> ○ Etiological treatment ○ Non-pharmacological interventions ○ Severe aggression, agitation or stereotypy requiring sedation : risperidone and lorazepam, or olanzapine ○ Severe aggression, agitation or stereotypy not requiring sedation : risperidone ○ If risperidone or olanzapine are not well tolerated or not efficacious : valproate
4. Reassess the behaviour and the treatment efficacy
DEPRESCRIPTION
Evaluate the necessity of a deprescription if the patient takes : <ul style="list-style-type: none"> - 3 psychotropic drugs or more - 2 or more psychotropic drugs of the same class - 2 or more psychotropic drugs for the same indication - 2 or more analgesic drugs

Appendix 3: List of questions for which the experts' position was in opposition with the research group's position in Delphi round 1

Delphi questions	First version of the tool	Modification of the tool
In the event of a discrepancy between the assessors (e.g. a difference of more than 30%), what would be the most appropriate procedure (C)? - Use the average intensity (0) - Achieve a consensus after discussion (13) - Request an additional assessment (3) - Does not know (2)	Not specified	Accepted. In the event of a discrepancy between assessors (e.g. a difference of more than 30%), achieve a consensus after discussion.
Do you think it is appropriate to routinely co-prescribe a proton pump inhibitor (PPI) with an NSAID for patients with risk factors for ulcers? (B) - Yes (13) - No (3) - Does not know (2)	Not specified	Accepted. After review of the Swiss guidelines, we added: In case of ibuprofen treatment: If two risk factors are present (age > 65 years; history of peptic ulcer disease; concomitant treatment with anticoagulants, antiaggregants or glucocorticoids), prevention with PPIs.
Do you think it is appropriate to routinely co-prescribe a proton pump inhibitor (PPI) with an NSAID for patients with a co-prescription of a drug that may cause bleeding? (B) - Yes (13) - No (3) - Does not know (2)	Not specified	Accepted. After review of the Swiss guidelines, we added: In case of ibuprofen treatment: If two risk factors are present (age > 65 years; history of peptic ulcer disease; concomitant treatment with anticoagulants, antiaggregants or glucocorticoids), prevention with PPIs.
Do you think it is useful to use PRN prescriptions in that population (knowing that these patients often have communication problems)? (B) - Yes (15) - No (2) - Does not know (1)	Not specified	Rejected. In a non-verbal population, we believe that it is not useful to plan PRN prescriptions knowing that patients cannot request them.
In case of opioid treatment, do you think the re-evaluation of pain should be done: (C) - at 12 hours (11) - at 24 hours (2) - at 48 hours (2) - Does not know (3)	24 hours	Accepted. Reevaluate pain after 12 hours in case of opioid treatment.
Do you think we should propose a withdrawal plan per molecule? (C) - Yes (12) - No (6) - Does not know (0)	Not specified	Rejected. There is not enough basis to develop withdrawal guidelines per molecule. This tool is not deemed to address this problem.

Appendix 4: List of questions with no consensus in the first Delphi round (left column) and reformulated questions for the second Delphi round (right column)

Delphi round 1 questions	Survey results	Delphi round 2 questions	Survey results
PAIN			
What scale is most appropriate to evaluate the presence of pain in a non-verbal adult with ID? - EDAAP - GED-DI - Other - Does not know	7 (39%) 5 (28%) 3 (17%) 3 (17%)	Do you think that the choice of the EDAAP scale to assess the presence of pain in a non-verbal adult with ID is relevant? - Yes - No	16 (89%) 2 (11%)
What is the appropriate number of caregivers to rate the intensity of pain in a non-verbal adult with ID? - 1 - 2 - 3 - Does not know	6 (33%) 8 (44%) 2 (11%) 2 (11%)	Do you think that the rating of pain intensity for non-verbal adults with ID by two caregivers seems relevant? - Yes - No	14 (78%) 4 (22%)
Do you think it is relevant to systematically co-prescribe a proton pump inhibitor (PPI) with an NSAID for patients over 60 years of age? - Yes - No - Does not know	6 (33%) 8 (44%) 4 (22%)	Do you think it is relevant to systematically co-prescribe a proton pump inhibitor (PPI) with a NSAIDs for patients with at least two risk factors (age >65 years; history of peptic ulcer; concomitant treatment with anticoagulants, antiaggregants or glucocorticoids) as recommended for the general population? - Yes - No	15 (83%) 3 (17%)
Does the choice of tapentadol seem relevant to you if the patient is taking a CYP2D6 inhibitor or has a risk of serotonin syndrome for moderate pain? - Yes - No - Does not know	5 (28%) 6 (33%) 7 (39%)	Does the choice of tapentadol seem relevant to you if the patient is taking a CYP2D6 inhibitor or has a risk of serotonin syndrome for moderate pain? - Yes - No	18 (100%) 0 (0%)
SLEEP			
Do you think the dose of melatonin should be increased if there is no response? If so, up to what dose? - 2 mg - 4 mg - 6 mg - Other - Does not know	2 (11%) 4 (22%) 7 (39%) 1 (6%) 4 (22%)	Do you think it is relevant to say that the melatonin dose can be increased up to 6mg? - Yes - No	16 (89%) 2 (11%)

Do you think that the choice of hydroxyzine in case of transient insomnia is relevant? - Yes - No - Does not know	9 (50%) 6 (33%) 3 (17%)	→ Zolpidem and oxazepam were the only treatments for which a consensus was found between the experts during the first Delphi round so hydroxyzine and trazodone were removed from the tool	
Do you think it is necessary to add trazodone as a treatment for transient insomnia? - Yes - No - Does not know	6 (33%) 8 (44%) 4 (22%)	Do you think that the choice to keep zolpidem and oxazepam only as a treatment for transient insomnia is relevant? - Yes - No	17 (94%) 1 (6%)
CHALLENGING BEHAVIOURS			
Do you think that the combination of risperidone and lorazepam is relevant in the case of a challenging behaviour requiring sedation? - Yes - No - Does not know	9 (50%) 6 (33%) 3 (17%)	Do you think that the choices of risperidone combined with lorazepam, or olanzapine in the case of a challenging behaviour requiring sedation are relevant? - Yes - No	15 (83%) 3 (17%)
Do you think that the choice of olanzapine for a challenging behaviour requiring sedation is relevant? - Yes - No - Does not know	8 (44%) 5 (28%) 5 (28%)		
Do you think that the choice of valproate in second line in case of challenging behaviour is relevant? - Yes - No - Does not know	8 (44%) 5 (28%) 5 (28%)	Do you think that the choice of valproate in second line in case of challenging behaviour is relevant? - Yes - No	14 (78%) 4 (22%)
Do you agree with systematically stopping the psychotropic treatment prescribed for a challenging behaviour after 6 weeks? - Yes - No - Does not know	5 (28%) 7 (39%) 6 (33%)	Do you agree with systematically stopping the psychotropic treatment prescribed for a challenging behaviour after 6 weeks? - Yes - No	16 (89%) 2 (11%)
DEPRESCRIPTION			
Do you think that the threshold of 4 psychotropic drugs to assess the need for deprescription is relevant? - Yes - No - Does not know	10 (56%) 7 (39%) 1 (6%)	Do you think that the threshold of 3 psychotropic drugs to assess the need for deprescription is relevant? - Yes - No	12 (67%) 6 (33%)

<p>After how long do you think the efficacy of an antidepressant treatment should be reassessed?</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 weeks - 6 weeks - 8 weeks - Other - Does not know 	<p>8 (44%) 6 (33%) 3 (17%) 0 (0%) 1 (6%)</p>	<p>Do you agree with reassessing the indication for an antidepressant treatment according to the guidelines in the general population, after a 4-week therapeutic trial?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yes - No 	<p>15 (83%) 3 (17%)</p>
<p>After how long do you think the efficacy of an antipsychotic treatment should be reassessed?</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 weeks - 4 weeks - 3 months - Other - Does not know 	<p>9 (50%) 7 (39%) 0 (0%) 0 (0%) 2 (11%)</p>	<p>Do you agree with reassessing the indication for an antipsychotic treatment according to the guidelines in the general population, after a 4-week therapeutic trial?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yes - No 	<p>16 (89%) 2 (11%)</p>
<p>After how long do you think the efficacy of a stimulant treatment should be reassessed?</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 weeks - 4 weeks - Other - Does not know 	<p>9 (50%) 4 (22%) 1 (6%) 4 (22%)</p>	<p>Do you agree with reassessing the indication for a stimulant treatment according to the guidelines in the general population, after a 6-week therapeutic trial?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yes - No <p>→ The duration was changed based on the guidelines</p>	<p>17 (94%) 1 (6%)</p>
<p>After how long do you think the efficacy of an analgesic treatment should be reassessed?</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 weeks - 4 weeks - Other - Does not know 	<p>7 (39%) 2 (11%) 5 (28%) 4 (22%)</p>	<p>→ The item was removed from the tool because reassessment depends too much on the type of analgesic treatment.</p>	

4.2 Les algorithmes de l'outil

Dans ce chapitre, les algorithmes développés dans l'outil TOP-ID pour chaque guide de prescription et le guide de déprescription sont décrits.

Chaque guide de prescription est divisé en quatre parties, basée sur le même modèle :

1. Évaluation et caractérisation du trouble,
2. Origine du trouble (somatique, psychiatrique, iatrogène, événements de la vie ou causes environnementales),
3. Traitement (interventions pharmacologiques, étiologiques si possible),
4. Réévaluation de l'efficacité et de la sécurité du traitement.

Les quatre parties sont accompagnées d'annexes.

Les parties 1 et 2 contiennent des échelles et tableaux d'évaluation ainsi que des listes des étiologies les plus fréquentes de chaque trouble et des examens complémentaires à effectuer pour étayer le diagnostic.

La partie 3 concerne le choix des traitements. Une des originalités de l'outil est qu'il se positionne sur le choix des molécules pour chaque situation clinique sur la base de réflexions pharmacologiques, de la littérature existante et de l'expérience clinique des experts qui l'ont conçu et validé.

La partie 4 contient des schémas d'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables des traitements et le cas échéant des propositions de modifications.

Compte tenu de la rareté de la littérature sur l'efficacité et la sécurité des traitements médicamenteux dans les quatre domaines étudiés, le choix des traitements proposés s'est basé sur des analogies avec les données de la littérature destinée à la population générale ou à d'autres populations vulnérables, nuancées par des considérations pharmacologiques (effets indésirables, risque d'interactions médicamenteuses) propres à la population vulnérable des adultes avec DI.

L'outil TOP-ID en version complète est disponible dans l'annexe.

4.2.1 La douleur

Le guide douleur comprend une approche d'évaluation pour les patients communicants et une approche pour les patients non-communicants (Tableau 1). Chez un patient communicant, l'auto-évaluation de la douleur est toujours être privilégiée. Lorsque celle-ci est impossible une échelle d'hétéro-évaluation est utilisée. L'échelle d'Expression de la Douleur pour Adulte ou Adolescent Polyhandicapé (EDAAP) [300] a été choisie car c'est la seule échelle d'hétéro-évaluation de la douleur en français qui a été développée et validée dans la population d'adultes avec une DI.

La difficulté avec une hétéro-évaluation est que celle-ci permet d'évaluer la présence de douleur mais pas son intensité. C'est pourquoi l'outil propose, dans un premier temps, d'évaluer la présence de douleur au moyen de l'EDAAP puis de faire coter l'intensité supposée de la douleur sur une échelle numérique, par deux soignants connaissant bien le patient. Ces valeurs numériques, cotées à intervalles réguliers sont ensuite reprises pour l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Patient communicant	Patient non-communicant
<ol style="list-style-type: none"> 1. Localiser la douleur et la reporter sur un schéma corporel. 2. Evaluer l'intensité de la douleur et la coter sur une échelle numérique (EN). 3. Identifier l'origine de la douleur : <ul style="list-style-type: none"> - Lister les conditions préexistantes du patient qui peuvent causer des douleurs. - Identifier une possible douleur neuropathique. - Faire un examen médical ciblé. - Envisager les examens complémentaires nécessaires. - Se demander s'il y a eu une intervention médicale douloureuse récemment. - Privilégier un traitement étiologique de la douleur. 4. Traitement analgésique de la douleur adapté à l'intensité évaluée en 1.1.2 après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient. 5. Réévaluation régulière de l'efficacité du traitement sur la base de l'EN. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluer la présence de douleur : <ol style="list-style-type: none"> a. Lister les comportements qui suggèrent une douleur. b. Utiliser l'échelle EDAAP pour évaluer la présence de douleur. c. Interroger les personnes connaissant bien le patient (famille, soignant) sur de possibles comportements qui pourraient indiquer la présence de douleur. d. Documenter tous les résultats de l'évaluation comportementale du patient. 2. Evaluer l'intensité Si les points a, b ou c suggèrent la présence de douleur, faire coter par deux soignants connaissant bien le patient l'intensité de la douleur supposée sur une échelle numérique (EN). En cas de non concordance entre les évaluateurs (différence de plus de 30%), obtenir un consensus après discussion. 2. Identifier l'origine potentielle de douleur : <ul style="list-style-type: none"> - Lister les conditions préexistantes du patient qui peuvent causer des douleurs, y compris les interventions médicales douloureuses. - Reporter la douleur sur un schéma corporel. - Faire un examen médical adapté. - Envisager les examens complémentaires nécessaires. - Privilégier un traitement étiologique de la douleur. 3. Tenter un traitement analgésique adapté à la douleur soupçonnée après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient. 4. Réévaluer régulièrement en ayant recours à l'échelle d'hétéro-évaluation et en faisant coter par 2 soignants l'EN. S'il y a eu une nouvelle intervention médicale douloureuse ou une nouvelle pathologie, ajuster le traitement en conséquence. En cas d'absence de changements 48h après le début du traitement, s'interroger sur la présence de douleur avant de passer au palier supérieur.

Tableau 1 : Structure des guides « douleur » pour les patients communicants et les patients non-communicants.

Les algorithmes de traitement sont ensuite les mêmes pour les deux types de patient et sont présentés dans la Figure 1.

Pour le palier 2 de la douleur, malgré un risque d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques important, le tramadol a néanmoins été retenu en premier choix, après avoir recherché la présence d'autres traitements sérotoninergiques ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 CYP2D6. Ce choix a reposé sur le grand recul quant à l'utilisation du tramadol, sa disponibilité, la politique du médicament dans notre institution et son prix, moitié moins cher que le tapentadol en prix public [168]. En cas de présence de médicaments susceptibles d'interagir, l'alternative retenue est le tapentadol, métabolisé par glucuronidation, ne nécessitant pas de bio-activation et essentiellement noradrénergique aux doses thérapeutiques [301].

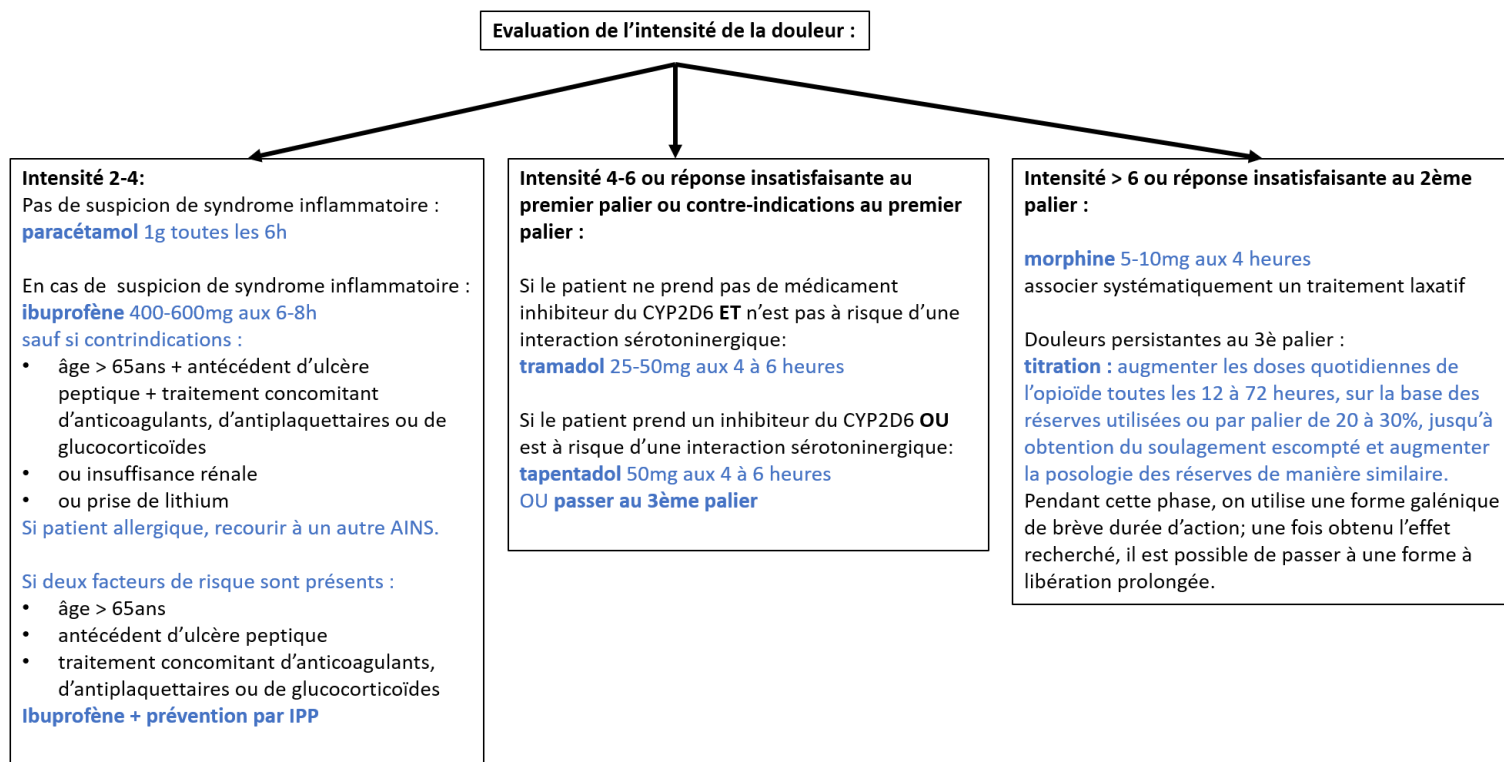


Figure 1 : Algorithme de traitement de la douleur basée sur l'intensité

4.2.2 Les troubles du sommeil

Les quatre parties des troubles du sommeil s'énoncent de la manière suivante :

1. Caractériser le trouble du sommeil du patient
2. Identifier l'origine du trouble du sommeil :
 - Identifier d'éventuels changements de vie qui pourraient expliquer un trouble du sommeil transitoire.
 - Identifier le/les traitements pharmacologiques qui pourraient causer des troubles du sommeil. Réévaluer la nécessité ou la posologie des traitements concernés.
 - Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer un trouble du sommeil et faire un examen médical ciblé.
 - Remplir un journal du sommeil.
 - Privilégier un traitement étiologique.
3. Traiter le trouble du sommeil après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient(5).
4. Réévaluer le sommeil régulièrement à l'aide d'un journal du sommeil pendant la période de traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes puis tous les 6 mois.

Pour aider à la caractérisation des troubles du sommeil, nous avons ainsi développé un tableau d'évaluation du trouble du sommeil (Tableau 2 ci-dessous) ainsi qu'inséré un journal du sommeil dans l'outil (Figure 2).

Type de trouble du sommeil	Cocher le(s) trouble(s) correspondant(s)	Description du trouble si nécessaire	Date de l'apparition du trouble
Insomnie			
- Insomnie transitoire (apparition récente)			
- Insomnie chronique			
- trouble de l'endormissement			
- trouble de maintien du sommeil			
- réveil précoce			
- trouble du rythme circadien			
Somnolence diurne			
- difficulté à se réveiller le matin			
- siestes fréquentes			
- somnolence			
Trouble respiratoire nocturne			
- ronflements			
- apnées			
- difficultés à respirer			
Trouble moteur nocturne			
- jambes sans repos			
- mouvements rythmiques des membres			
- crampes			
- bruxisme			
Comportement moteur nocturne inhabituel			
- somnambulisme			
- cris			
- paralysies			
- cauchemars			
- énurésie			
Autre (décrire)			

Tableau 2 : Tableau de caractérisation du sommeil basé sur la classification internationale des troubles du sommeil [302]

La Figure 2, illustre le journal du sommeil proposé par la version électronique de TOP-ID. Il est basé sur celui du réseau lucioles, développé pour les patients atteints d'handicap mental sévère [303]. Dans la figure 2, on peut ainsi voir, que le patient fictif s'est couché tous les jours à 19h et levé à 8h. Il a aussi présenté des troubles du comportement pendant la nuit aux jours 1, 2, 5, 7 et 8.

Ajouter un événement

Choisir le type d'événement et cliquer dans les cases correspondantes pour **ajouter** ou **supprimer** un événement:

Heures	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
jour 1								↓							↑C	C					R	↑C			
jour 2								↓					C↑								R	↑			
jour 3			S	S				↓														↑R			
jour 4								↓														↑R			
jour 5			S					↓							C↑						R	↑			
jour 6								↓							R						R	↑			
jour 7			S					↓						C↑	C↑					R		↑			
jour 8								↓							C↑							↑R			
jour 9								↓														↑R			
jour 10								↓														↑R			

Légende :

Sommeil

Couché sans dormir

C : trouble du comportement

R : Réveil

S : Sieste

↑ : Lever

↓ : Coucher

Figure 2 : Exemple de journal du sommeil rempli avec un cas fictif (capture d'écran de l'outil TOP-ID informatisé)

Ces outils permettent de faciliter la prise en charge des troubles du sommeil en enjoignant à documenter l'évaluation et le suivi des patients de manière systématique et régulière. Cela dans l'optique de diminuer les prescriptions automatiques de sédatifs alors que ceux-ci ne sont pas forcément adaptés à la situation du patient.

Concernant les traitements des troubles du sommeil, la figure 3 présente l'algorithme utilisé.

La mélatonine a été retenue pour l'insomnie chronique car, elle a montrée des résultats positifs dans la population DI [304]–[307]. Une méta-analyse sur neuf études a ainsi montré que la mélatonine permettait de réduire le temps d'endormissement, le nombre de réveils par nuit et d'augmenter le temps total de sommeil par nuit chez les IADI [307]. De plus, la mélatonine présente très peu de risques d'effets secondaires et d'interactions et est communément proposée par les spécialistes du sommeil dans la population DI. Elle est notamment prescrite chez 50% des patients DI hospitalisés à l'UPDM [239].

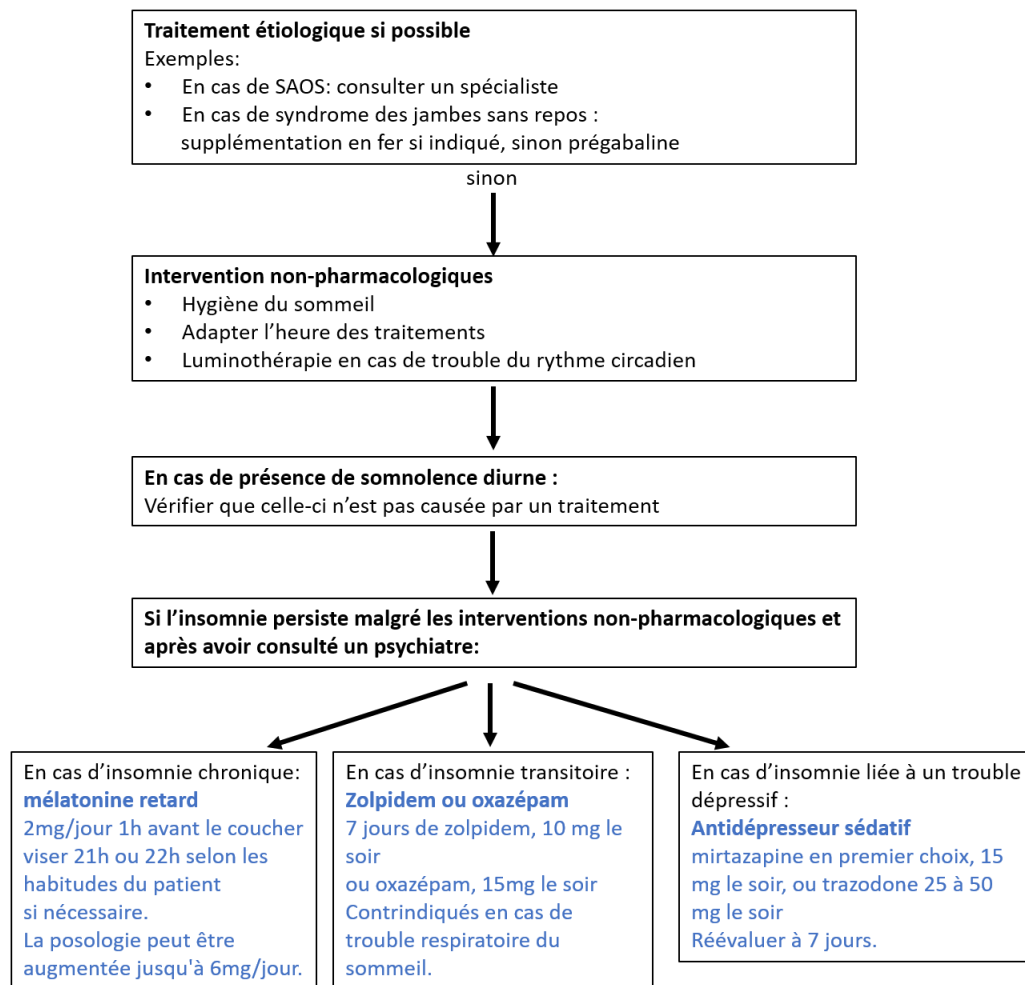


Figure 3 : Algorithme de traitement pour les troubles du sommeil

4.2.3 Les troubles gastro-intestinaux

Le guide des troubles gastro-intestinaux est divisé selon les pathologies : constipation, diarrhées, reflux et nausées/vomissements et s'énonce comme suit :

1. Caractériser le trouble gastro-intestinal (nausées, vomissements, régurgitations, diarrhées ou constipation)
2. Identifier l'origine du trouble:
 - Identifier le/les traitements pharmacologiques qui pourraient le causer. Réévaluer la nécessité ou la posologie des traitements concernés.
 - Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer le trouble et faire un examen médical ciblé.
 - Remplir le tableau d'alimentation.
 - Remplir le tableau des selles (si nécessaire).
 - Privilégier un traitement étiologique.
3. Traiter le trouble après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient.

4. Réévaluer l'efficacité du traitement.

Les algorithmes de traitement sont présentés dans les figures 4 à 7.

L'outil de caractérisation se présente sous la forme d'un tableau d'alimentation (Tableau 3) adapté de celui de l'hôpital de Stanford [308] qui permet de suivre ce que le patient a ingéré au cours de la journée et s'il y a eu des symptômes associés. Nous avons aussi intégré un tableau des selles (Tableau 4), adapté du Surrey centre [309], qui permet de suivre le nombre et la consistance des selles du patient.

		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
1^{er} repas de la journée	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
2^{ème} repas	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
3^{ème} repas	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
4^{ème} repas	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
Commentaires								

Tableau 3 : Tableau du suivi de l'alimentation sur une semaine (adapté de [308])

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
Fréquence							
Type							
Commentaires							

Tableau 4 : Tableau du suivi des selles sur une semaine (adapté de [309])

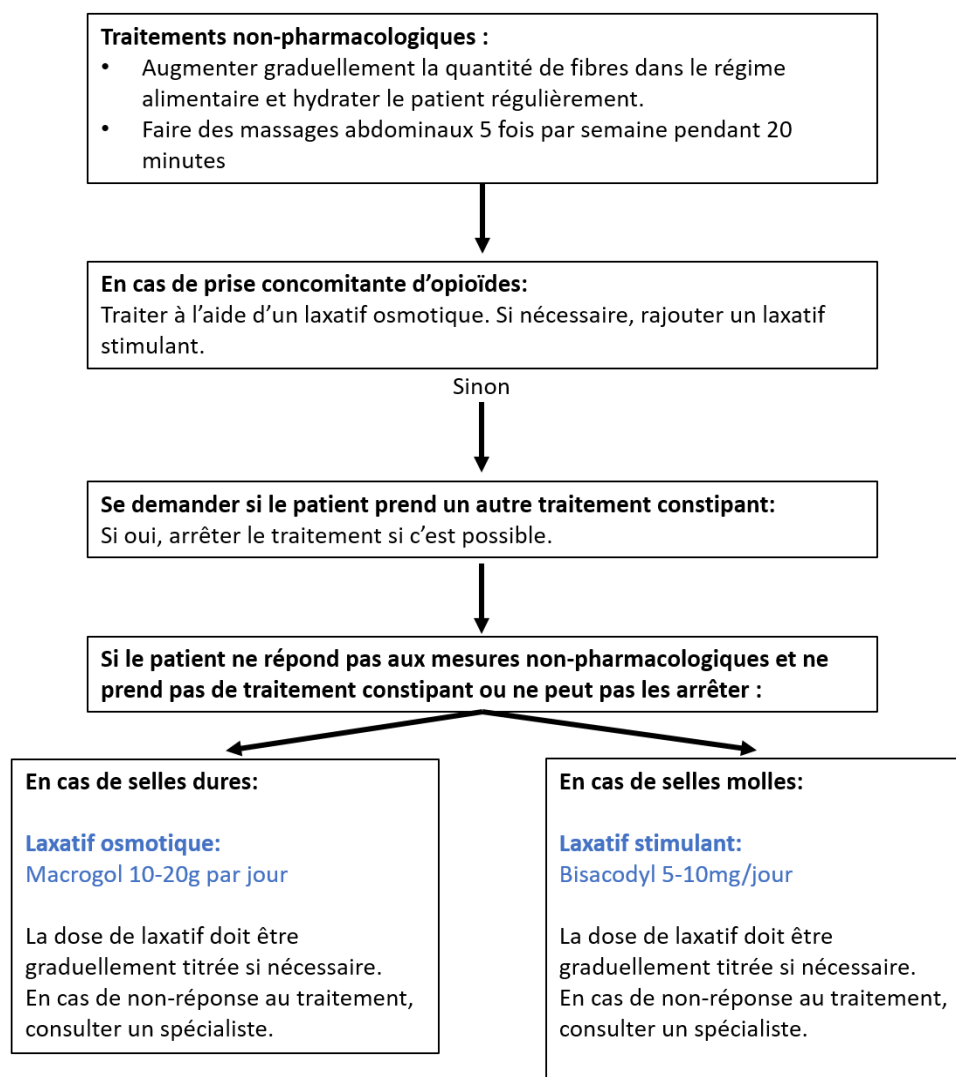


Figure 4 : Algorithme du traitement de la constipation

Reflux :

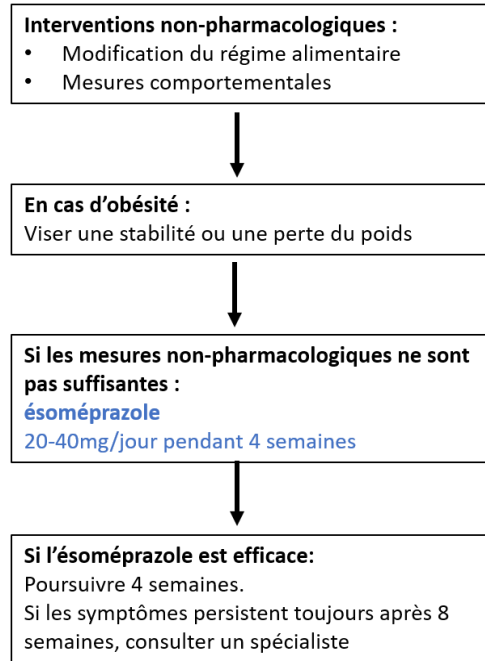


Figure 5 : Algorithme du traitement du reflux

Vomissements :

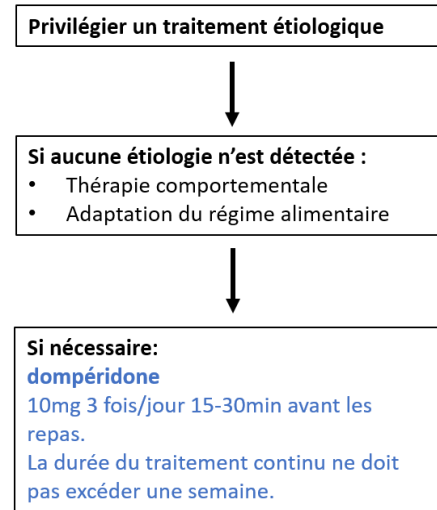


Figure 6 : Algorithme du traitement des vomissements

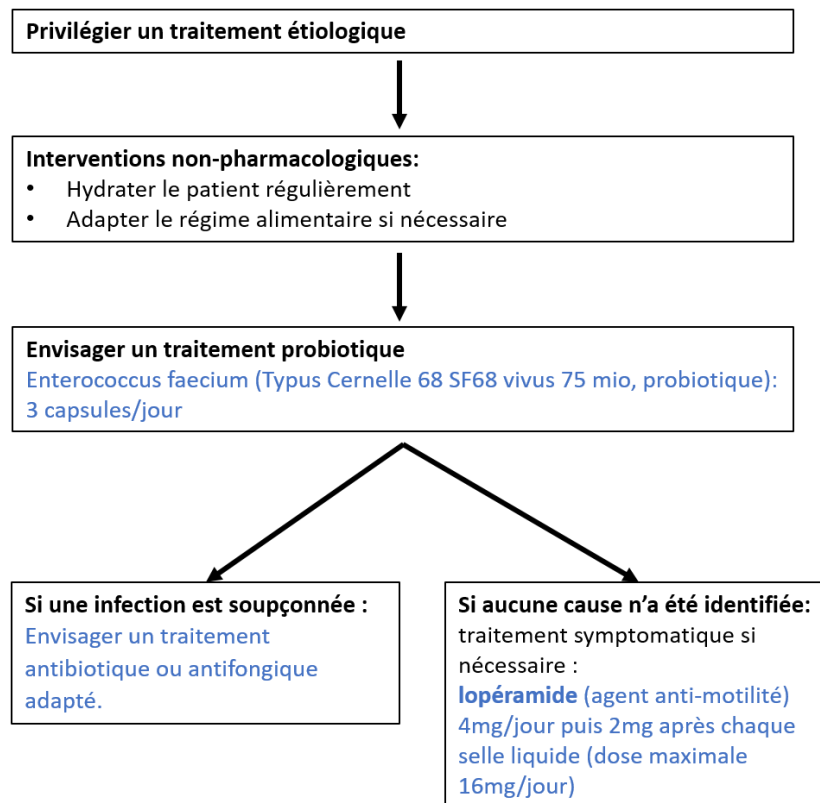


Figure 7 : Algorithme du traitement de la diarrhée

4.2.4 Les troubles du comportement

Le guide pour les troubles du comportement s'adresse aux cas ne nécessitant pas de mesure de tranquillisation rapide:

Si le patient présente un nouveau trouble du comportement ou une aggravation d'un trouble du comportement :

1. Caractériser le trouble du comportement
2. Identifier son origine:
 - a. Faire un examen médical adapté afin d'écartier un problème somatique et envisager des examens complémentaires.
 - b. Identifier les éventuels traitements médicamenteux qui pourraient causer le trouble du comportement et réévaluer leur nécessité ou leur posologie.
 - c. Evaluer une comorbidité psychiatrique.
 - d. Privilégier une prise en charge étiologique du trouble du comportement.
3. Traiter le trouble du comportement d'après la caractérisation après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient et remplir une échelle ABC [310] avant d'initier le traitement.
4. Surveiller le patient et réévaluer l'efficacité du traitement.

Comme discuté précédemment, les origines des troubles du comportement sont multiples et ne nécessitent pas systématiquement la prescription d'un traitement ciblé. L'outil contient donc un tableau descriptif du comportement (Tableau 5) permettant d'en préciser le contexte et d'ainsi d'émettre une hypothèse sur son origine. Un tableau plus synthétique permet ensuite d'en évaluer la fréquence et la sévérité, deux des déterminants de la nécessité d'une prise en charge spécifique, médicamenteuse ou non (Tableau 6).

Des tableaux comportant des listes de diagnostics différentiels, y compris médicamenteux, (Tableaux 7 et 8) complètent cette partie d'évaluation.

En l'absence d'une origine orientant vers un traitement étiologique, la décision d'introduire un traitement médicamenteux se base ensuite sur trois critères : type de comportement, fréquence et sévérité (Tableau 9). Une des considérations importante est également d'évaluer si le traitement psychotrope va permettre d'accompagner une intervention non-pharmacologique.

	Première apparition	Deuxième apparition	Troisième apparition	Quatrième apparition	Cinquième apparition
Date et heure de l'apparition du comportement					
Description du comportement					
Durée du comportement					
Où le comportement a-t-il eu lieu ? (ex : en institution, à la maison, chez des amis, dans un lieu public, dans la rue)					
Quel est le contexte du comportement ? <ul style="list-style-type: none"> • Situation • Environnement • Moment de la journée • Personnes présentes 					
Quels sont les antécédents du comportement ? (ce qui s'est passé juste avant l'apparition du comportement)					
Quelles sont les conséquences du comportement <ul style="list-style-type: none"> • sur la personne ? • sur son entourage ? 					
Le comportement a-t-il été modifié par un traitement pharmacologique? Si oui, lequel?					

Tableau 5 : Tableaux d'évaluation de la cause du comportement cible (tiré du réseau lucioles[311])

Encercler la fréquence et la sévérité correspondantes pour chaque type de comportement observé :

Jamais	Fréquence					Sévérité		
	Au moins une fois par mois	Au moins une fois par semaine	Au moins une fois par jour	Au moins une fois par heure		Légère	Modérée	Sévère
0	1	2	3	4		1	2	3

Tableau 6 : Tableau d'évaluation de la gravité du comportement

	Psychiatrique	Somatique	Environnemental	Syndromes et troubles
Stéréotypies [125]	- Hyperactivité - Troubles obsessionnels compulsifs - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes d'Angelman et de Rett et TSA [126]
Agressivité/irritabilité [126]–[128]	- Hyperactivité - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Troubles du sommeil - Convulsions - Hyperthyroïdisme - Trouble neurologique - Trouble sensoriel	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes du Cri du Chat, Smith-Magenis, Prader-Willi, Angelman, Cornelia de Lange et Fragile X [124], [129]
Automutilation [126]–[128]	- Hyperactivité - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Convulsions - Trouble neurologique	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes de Lesch-Nyhan [130] et de Cornelia de Lange
Agitation/hyperactivité	- Hyperactivité - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Convulsions - Hyperthyroïdisme - Trouble neurologique	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes du Cri du Chat, Smith-Magenis, Prader-Willi, Angelman, Cornelia de Lange, Fragile X et TSA [124], [129]
Retrait/léthargie	- Trouble de l'humeur - Trouble de l'anxiété - Trouble psychotique - Démence	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Troubles du sommeil - Hypothyroïdisme	- Environnement pauvre - Problème de communication	
Comportements bizarres	- Trouble psychotique - Démence	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Trouble neurologique (ex : épilepsie) - Trouble sensoriel	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	

Tableau 7 : Diagnostics différentiels et éventuelles origines du comportement (adapté des références [126], [129], [131], [132])

Classe médicamenteuse	Effets secondaires associés pouvant être confondu avec un trouble du comportement ou pouvant causer ou aggraver le trouble
ISRS	Agitation, agressivité, troubles du sommeil, convulsions
Antipsychotiques	Dyskinésie, acathésie, mouvements stéréotypés, convulsions, léthargie, retrait
Benzodiazépines	Léthargie, retrait
Antiépileptiques	Compulsions, irritabilité, agressivité, changement d'humeur

Tableau 8 : Médicaments psychotropes pouvant causer ou aggraver un trouble du comportement (sur la base des références [129], [133]–[137])

Type de trouble du comportement	Fréquence	Sévérité
Hétéro-dommageable, auto-dommageable ou agitation	≥ 3	OU ≥ 2
Stéréotypie	= 4	ET = 3

Tableau 9: Critères d'initiation d'un traitement psychotrope

La Figure 8 ci-dessous décrit l'algorithme pour le choix d'un traitement psychotrope.

Concernant le choix des psychotropes proposés, nous nous sommes concentrés sur trois molécules, la rispéridone, l'olanzapine et le lorazépam. La rispéridone a été choisie car c'est la molécule la plus étudiée avec des données d'efficacité [140], [147]–[149], [151]–[153], [312]. Comme celle-ci n'est parfois pas suffisamment sédative initialement, nous proposons d'y ajouter le lorazépam, une benzodiazépine bien étudiée dans la population générale et aussi fréquemment prescrite dans la population DI [239]. L'olanzapine est une autre option pour son action sédative et parce que l'on dispose également de données d'efficacité [147], [149], [152], [156]. Si l'olanzapine ou la rispéridone ne sont pas tolérées ou ne sont pas efficaces, nous avons retenu le valproate, sur la base de son efficacité sur la réduction de l'agitation et de l'agressivité dans différentes populations et en particulier dans les populations DI et TSA [313]–[315].

Ce choix restreint des traitements peut être discuté du fait du faible nombre de données de qualité sur leur efficacité. L'utilisation du valproate, en particulier, est souvent contestée du fait notamment que chez la femme jeune en âge de procréer ce médicament fait l'objet de prescriptions contrôlées étant un tératogène majeur [316]. Le valproate est aussi responsable de nombreux effets secondaires, dont certains graves, tels que des effets hépatotoxiques ou métaboliques tels que l'hyperammoniémie. L'idée ici était de tenter une réelle systématisation de la prescription qui sera à évaluer en pratique quotidienne.

L'étape de réévaluation du traitement comprend la liste des contrôles réguliers à effectuer (poids, glycémie, tension artérielle ainsi qu'ECG en cas de facteurs de risque), ainsi qu'un cadre temporel pour cette réévaluation à 2, 4 et 6 semaines. L'évaluation de l'efficacité se fait de manière systématique et documentée par le biais de l'échelle ABC (Aberrant Behaviour Checklist) [310], une échelle développée pour l'évaluation des effets des psychotropes sur les troubles du comportement dans la population DI. Nous proposons de ne pas continuer le traitement pour un trouble du comportement sans comorbidité psychiatrique au-delà de 6 semaines, tel que préconisé par le Royal College of Psychiatrists [317].

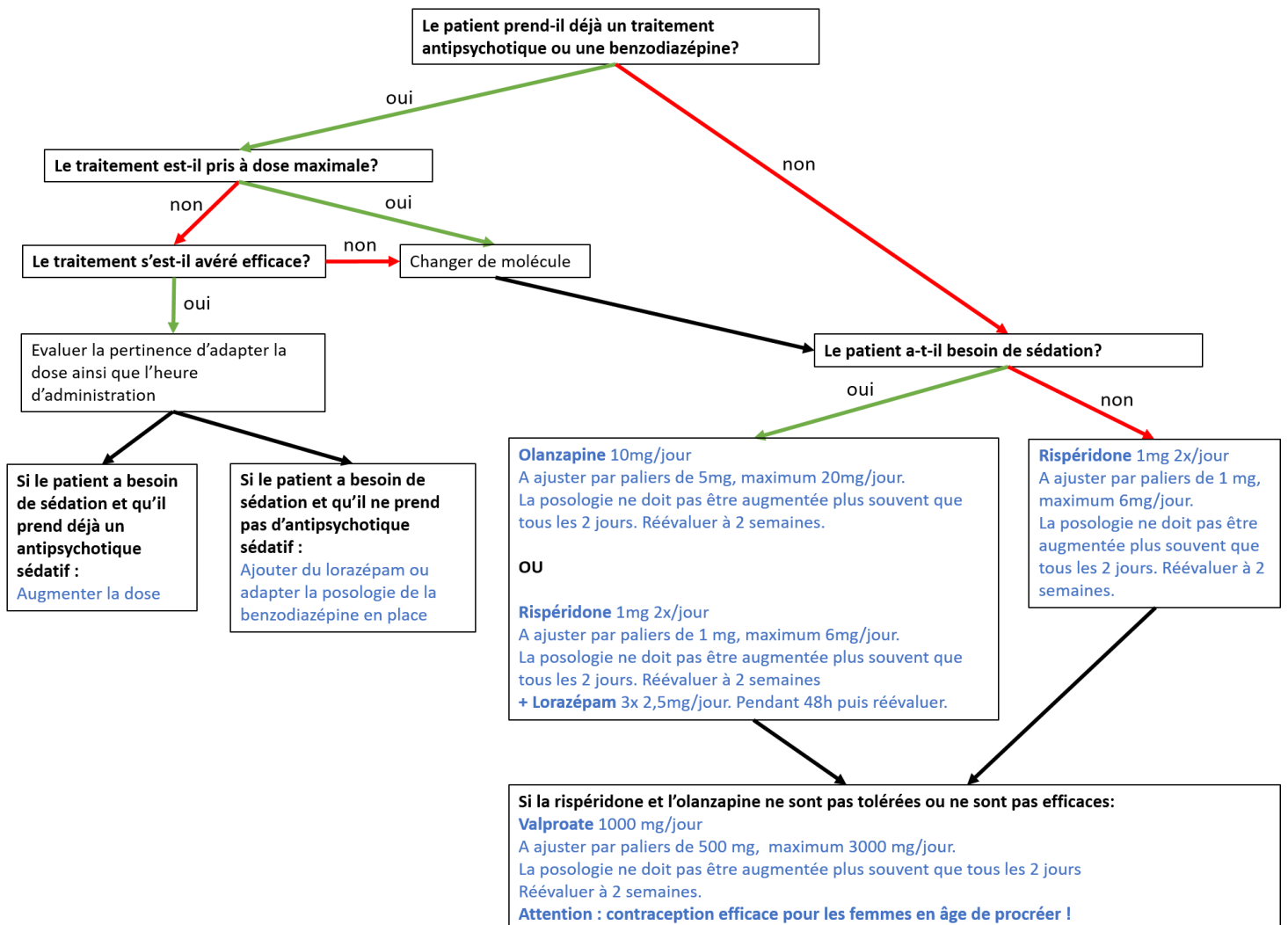


Figure 8 : Algorithme pour la mise en place d'un traitement psychotrope pour un trouble du comportement

4.2.5 La déprescription

Le guide de prescription comprend les sections suivantes:

- Quand déprescrire,
- Comment déprescrire,
- Informations sur les médicaments psychotropes : interactions potentielles, effets indésirables, surveillance et durée des traitements.

Nous proposons d'évaluer systématiquement la nécessité d'une déprescription si le patient prend :

- 3 traitements psychotropes ou plus (antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, benzodiazépines...),
- 2 traitements ou plus appartenant à la même classe de psychotropes,

- 2 traitements psychotropes ou plus pour la même indication,
- Ou 2 traitements analgésiques ou plus.

Ou de manière spécifique, si :

- Le traitement n'est pas efficace.
- Il n'y a pas d'indication pour ce traitement ou l'indication n'est plus valable.
- La durée du traitement est dépassée (ex : traitement de court-terme donné sur le long terme).
- Il y a des interactions (pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques) avec d'autres traitements du patient.
- Les risques du traitement l'emportent sur ses bénéfices (ex : contre-indications au traitement, interactions avec un autre traitement du patient, effets secondaires importants).
- Il y a une duplication inutile avec un autre traitement.
- Le traitement pourrait être remplacé par une thérapie non-pharmacologique qui a un meilleur rapport bénéfice/risque.
- Le traitement fait partie de la liste des traitements dont il faut systématiquement réévaluer l'indication :
 - Antipsychotiques typiques sédatifs tels que clotiapine et levomepromazine
 - Benzodiazépines sur le long terme (plus de 4 semaines)
 - Antipsychotique pour un trouble du comportement sur le long terme (plus de 6 semaines)
 - Carbamazépine
 - Levetiracetam
 - Topiramate
 - Valproate
 - IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)

Ces critères sont basés sur les définitions de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) trouvées dans la littérature [318]–[320].

Pour chaque traitement du patient, l'évaluation de son utilité doit être faite à intervalles réguliers.

Si un ou plusieurs traitements nécessitent d'être déprescrits, nous proposons la méthode suivante :

1. Remplir le tableau de déprescription :
 - Raison de l'arrêt
 - Date cible de l'arrêt
 - Paliers de réduction des doses
 - Fréquence des paliers
 - Paramètres à suivre
 - Fréquence des suivis
 - Potentiels symptômes de sevrage
2. Informations sur comment réduire ou interrompre un traitement psychotrope
 - Interrompre un traitement à la fois (si plusieurs traitements sont à arrêter, décider de l'ordre dans lequel les déprescrire)
 - Sevrer graduellement.

- Surveiller le patient régulièrement lors du sevrage puis après le sevrage.
- 2 semaines après l'arrêt du traitement, refaire une échelle ABC.
- Si le comportement réapparaît, prendre en compte les effets de sevrage avant d'envisager un traitement pharmacologique.
- En cas de symptômes de sevrage intolérables, revenir à la dernière dose bien tolérée jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et planifier un plan de sevrage plus graduel
- Surveiller l'état du patient régulièrement (ex : 1 fois par semaine) afin de détecter des symptômes de sevrage lors du sevrage jusqu'à 1 mois après la fin du sevrage (connaître les symptômes de sevrage).

Chaque point est accompagné d'une annexe détaillée.

5. Conclusions et perspectives

La prescription de médicaments aux individus atteints de DI reste un défi, et ce pour trois raisons principales :

- Les problèmes de communication, de compréhension et la présentation atypique de certains troubles compliquent le diagnostic et l'évaluation de l'efficacité des traitements.
- Les individus atteints de DI, particulièrement ceux qui sont atteints d'une forme de DI sévère, présentent souvent des troubles du comportement, particulièrement difficiles à traiter, ainsi qu'une prévalence de troubles somatiques et psychiatriques plus importante que la population générale
- Le manque de recherche sur cette population conduit à un manque de preuves concernant l'efficacité et la sécurité des traitements et à un manque de directives spécifiques.

Ces particularités conduisent à une polymédication souvent inappropriée, malgré plusieurs travaux soulignant la nécessité de déprescrire et démontrant une évolution favorable en cas de déprescription [175], [195].

Cette thèse visait à mieux comprendre les pratiques de prescription dans cette population, les obstacles à la déprescription, ainsi qu'à développer un outil d'aide à la prescription appropriée pour les adultes atteints de DI, sévère, en milieu hospitalier.

Ainsi, l'étude observationnelle a confirmé que la prévalence de prescriptions inappropriées et de la polymédication est élevée dans notre population et qu'elle est principalement liée aux médicaments psychotropes. En moyenne, 9.4 médicaments sont prescrits par sujet chaque semaine, dont 5.3 traitements psychotropes. Concernant les prescriptions inappropriées, 5.7 ont été détectées en moyenne par hospitalisation. L'étude a permis également de mettre en évidence le manque de documentation du processus de prescription et l'absence de notification et de suivi des effets indésirables, dont certains pourraient être potentiellement graves.

L'outil TOP-ID a été développé avec une orientation résolument clinique, réunissant tout le matériel nécessaire à une prescription appropriée dans quatre domaines médicaux fréquents, visant la systématisation du processus de prescription et limitant le choix des molécules de manière à en optimiser l'évaluation.

Cette démarche semblait nécessaire compte tenu de la rareté de la littérature dans le domaine de la prescription chez les patients avec DI et en particulier sur l'efficacité et la sécurité des traitements psychotropes.

Un guide de déprescription complète l'outil. On sait en effet à l'heure actuelle que la déprescription nécessite tout autant de guides que la prescription, en particulier dans les populations vulnérables, et plusieurs de ces derniers ont été développés dans la population gériatrique, par exemple l'outil STOPP START [321] ou l'outil medstopper [322].

Bien qu'il s'appuie sur l'expérience clinique, et s'inspire par analogie aux outils utilisés pour la prescription appropriée dans la population générale et à l'utilisation de considérations

pharmacologiques souvent théoriques, cet instrument est le premier outil d'aide à la prescription pour la population d'adulte avec DI, validé par un consensus d'experts francophones par une méthode Delphi et publié dans la littérature. Il s'agira à l'avenir d'en évaluer l'utilité en clinique et la facilité d'emploi.

En particulier, le choix restreint de quatre psychotropes rispéridone, lorazépam, olanzapine et valproate est une contrainte, probablement difficile à gérer dans une population souvent réfractaire aux traitements médicamenteux et présentant des troubles du comportement, parfois très dommageables pour les patients et l'entourage, soignant ou les proches.

Perspectives

Une étude observationnelle sera menée à l'Unité de Psychiatrie du Développement Mental (UPDM) dès la fin 2021 afin de comparer la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) et de la polymédication avant et après la mise en place de l'outil dans l'unité, ainsi que la satisfaction des prescripteurs et des soignants. Notre hypothèse est que l'outil TOP-ID permettra de diminuer le nombre de PPI d'au moins 25%, ce qui correspond à une diminution d'un PPI sur une moyenne d'environ 4 PPI simultanés par sujets. L'outil TOP-ID permettra de plus de récolter des données sur les comorbidités des patients, en particulier sur leur prévalence, leur présentation, l'efficacité des traitements et l'occurrence d'effets secondaires. TOP-ID sera ainsi un outil précieux de recherche sur la population DI.

Selon le résultat de cette étude, l'adaptation de l'outil pour une utilisation en dehors du cadre hospitalier, dans des institutions pour adultes avec DI par exemple, sera envisagée, ainsi qu'une collaboration avec des institutions francophones hors de Genève.

En outre, une traduction en anglais ainsi qu'une collaboration avec la région anglophone est également une perspective. Ces initiatives pourraient permettre une généralisation de l'outil et sans doute une amélioration de cette version dans des versions ultérieures.

Très peu d'études sont menées dans la population DI et les données scientifiques font clairement défaut. Ce projet est l'un des rares à s'intéresser aux problèmes de prescription dans cette population.

Ce travail a permis d'évaluer les pratiques de prescription aux HUG afin de pouvoir ensuite proposer de les améliorer en réduisant la prévalence de la polymédication et de la prescription inappropriée. Pour cela nous avons développé l'outil TOP-ID (Tool to Optimize Prescription in Intellectual Disability), le premier guide pratique à orientation clinique pour l'aide à la prescription et à la déprescription pour les adultes présentant une DI. L'outil propose des algorithmes diagnostic, d'évaluation ainsi qu'un choix de traitements pour 4 situations cliniques fréquentes. L'outil contient également un guide de déprescription à utiliser à intervalles réguliers. TOP-ID a été élaboré sur la base d'une méthode systématique, validé et publié dans la littérature. TOP-ID permet également de promouvoir la systématisation du processus de prescription ainsi que sa documentation, qui font souvent défaut dans cette population.

Ce n'est qu'un premier pas vers une meilleure prise en charge des individus atteints de DI. Des recherches doivent encore être menées sur les évaluations et les traitements des troubles touchant spécifiquement la population DI ou des sous-catégories de cette population. La recherche scientifique devra également apporter des réponses sur l'efficacité et la sécurité des médicaments dans la population DI, ainsi que développer des traitements spécifiquement ciblés pour cette population.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le Prof. Jules Desmeules de m'avoir accueilli dans son service et d'avoir accepté de diriger ma thèse, ainsi que de m'avoir permis de préparer le DAS en management des études cliniques.

Je remercie aussi particulièrement mes deux co-directeurs de thèse, la professeure Marie Besson et le docteur Markus Kosel, pour leur soutien, leur patience et le temps qu'ils ont consacré à ce projet ainsi qu'à la relecture du manuscrit. Je les remercie aussi de m'avoir accompagnée à toutes sortes de congrès aux quatre coins de l'Europe.

Je remercie vivement Mme Fabienne Gerber pour sa collaboration tout au long de cette thèse. Elle a été d'une aide précieuse et d'un grand soutien.

Je souhaite aussi remercier la Professeure Gisèle Pickering, le Professeur Chin Bin Eap et le Professeur Pascal Bonnabry d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je remercie aussi toutes les personnes qui ont contribué à ce projet, en particulier les experts qui ont participé aux interviews semi-structurées et qui ont apporté de précieux commentaires : Dr. Katarina Espa-Cervena, Prof. Nadia Chabane, Prof. Jacques Baudat, Dr. Chantal Héritier, Prof. Arnaud Perrier, Dr. Valérie Piguet, Prof. Chin Bin Eap et Prof. Giovanni Battista Foletti, ainsi que le centre de recherche clinique pour son soutien méthodologique.

Je souhaite finalement remercier ma famille et mes amis pour leur inestimable soutien.

Liste des rapports scientifiques

Posters

1. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. Pain management in adults with intellectual and developmental disabilities: literature review and development of an algorithm for standardized care. Annual Congress of the Swiss Association for the Study of Pain, Lausanne, Suisse, Octobre 2017.
2. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. Pain management in adults with intellectual and developmental disabilities: literature review and development of an algorithm for standardized care. World Congress on Pain, Boston, Etats-Unis, Septembre 2018.
3. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. A systematic prescription-deprescription tool for adults with intellectual disabilities. Congrès de la Société Suisse de Psychiatrie Biologique, Berne, Suisse, Septembre 2018.
4. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. Outil d'aide à la prescription chez les adultes ayant une déficience intellectuelle. Congrès de l'Encéphale 2019. Paris, France, Janvier 2019.

Présentations orales

1. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. Un outil systématique de prescription-déprescription pour les adultes ayant une déficience intellectuelle. 21e Journée de recherche des Départements de psychiatrie de Lausanne et de Genève 2018, Genève, Suisse, Juin 2018.

2. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. A systematic prescription-deprescription tool for adults with intellectual disabilities. European Congress of the International Association for the Scientific Study of Intellectual and Developmental Disabilities (IASSIDD). Athènes, Grèce, Juillet 2018.
3. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. TOP-ID : Un outil systématique de prescription-déprescription pour les adultes ayant une déficience intellectuelle. 22e Journée de Recherche des Départements de Psychiatrie de Lausanne et de Genève. Prilly, Suisse, Juin 2019.
4. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. A prescribing tool for challenging behaviour in adults with intellectual disabilities. IASSID World Congress 2019. Glasgow, Ecosse, Août 2019.
5. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. TOP-ID : Un outil systématique de prescription-déprescription pour les adultes ayant une déficience intellectuelle. Réunion du service des spécialités psychiatriques des HUG, Genève, Suisse, Septembre 2019.
6. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. TOP-ID : Un outil systématique de prescription-déprescription pour les adultes ayant une déficience intellectuelle. Colloque de pharmacologie clinique Genève-Vaud, Nyon, Suisse, Octobre 2019.

Publications

1. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. *Réflexion sur la prise en charge de la douleur chez les patients adultes atteints de déficience intellectuelle*. Douleur et Analgésie. 2020 33(1):41-48.
2. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Kosel, M. Besson. *Pain interventions in adults with intellectual disability: literature review and pharmacological considerations*. European Journal of Pain. 2020 24(5):875-885.
3. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. *TOP-ID: Development and validation of a prescription-deprescription tool for adults with intellectual disabilities*. BMJ open. 2020 10(11) :e039208.
4. S. Lonchamp, F. Gerber, J-M Aubry, J Desmeules, M. Besson, M. Kosel. *Prevalence of inappropriate medication and polypharmacy in adults with intellectual disabilities in a hospital setting in Switzerland*. Manuscrit accepté pour publication à *Frontiers in Psychiatry*. 2021.
5. C. Straccia, F. Gerber, B. Darbellay, I. Collet-Wagner, S. Lonchamp, M. Kosel. *Adaptation Process and Psychometric Properties of the French version of the Health of the Nation Outcome Scales for people with Learning Disabilities*. Manuscrit soumis au Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities. 2021.

Financements obtenus pour le projet

2017-2021 : « Projet Adultes Handicap », 550'000 CHF obtenus de la Fondation Handicap Mental et Société (FHMS) par le biais de la Fondation privée des HUG.

2020 : QS06-23 « Développement d'un outil informatique d'aide à la prescription et à la déprescription chez les adultes atteints de déficience intellectuelle », 45'100 CHF obtenus de la Fondation privée des HUG.

Références

- [1] R. L. Schalock, R. A. Luckasson, and K. A. Shogren, "The Renaming of Mental Retardation: Understanding the Change to the Term Intellectual Disability," *Intellect. Dev. Disabil.*, vol. 45, no. 2, pp. 116–124, Apr. 2007.
- [2] American Psychiatric Association, *American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. 2013.
- [3] "AAIDD - American Association on Intellectual and Developmental Disabilities." [Online]. Available: <https://www.aaid.org/intellectual-disability/definition>. [Accessed: 31-Jul-2020].
- [4] "ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics." [Online]. Available: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F1207960454>. [Accessed: 31-Jul-2020].
- [5] T. F. Boat *et al.*, "Clinical Characteristics of Intellectual Disabilities," Oct. 2015.
- [6] E. B. Braaten, "Wechsler Adult Intelligence Scale," in *The SAGE Encyclopedia of Intellectual and Developmental Disorders*, 2018.
- [7] American Psychiatric Association, *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*. 2013.
- [8] S. S. Sparrow, D. V. Cicchetti, and D. A. Balla, "The Vineland Adaptive Behavior Scales (2nd ed)," in *Major psychological assessment instruments*, 2005.
- [9] G. Katz and E. Lazcano-Ponce, "Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis," *Salud Publica Mex.*, vol. 50, pp. s132-41, 2008.
- [10] B. Holden and J. Gitlesen, "A total population study of challenging behaviour in the county of Hedmark, Norway: Prevalence, and risk markers," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 27, no. 4, pp. 456–465, Jul. 2006.
- [11] E. Emerson *et al.*, "The prevalence of challenging behaviors: a total population study.," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 22, no. 1, pp. 77–93, 2001.
- [12] E. Myrbakk and S. von Tetzchner, "Psychiatric disorders and behavior problems in people with intellectual disability," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 29, no. 4, pp. 316–332, 2008.
- [13] D. R. Patel, R. Apple, S. Kanungo, and A. Akkal, "Intellectual disability: definitions, evaluation and principles of treatment," *Pediatr. Med.*, vol. 1, no. 0, pp. 11–11, Dec. 2018.
- [14] P. K. Maulik, M. N. Mascarenhas, C. D. Mathers, T. Dua, and S. Saxena, "Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 32, no. 2, pp. 419–436, Mar. 2011.
- [15] H. U. Wittchen *et al.*, "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 21, no. 9, pp. 655–679, Sep. 2011.
- [16] H. Westerinen, M. Kaski, L. J. Virta, H. Kautiainen, K. H. Pitkälä, and M. Iivanainen, "The nationwide register-based prevalence of intellectual disability during childhood and adolescence," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 61, no. 8, pp. 802–809, Aug. 2017.
- [17] K. McKenzie, M. Milton, G. Smith, and H. Ouellette-Kuntz, "Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues," *Curr. Dev. Disord. Reports*, vol. 3, no. 2, pp. 104–115, Jun. 2016.
- [18] A. Rauch *et al.*, "Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation," *Am. J. Med. Genet. Part A*, vol. 140, no. 19, pp. 2063–2074, Oct. 2006.
- [19] M. Shevell, "Global Developmental Delay and Mental Retardation or Intellectual Disability: Conceptualization, Evaluation, and Etiology," *Pediatric Clinics of North America*, vol. 55, no. 5. Elsevier, pp. 1071–1084, 01-Oct-2008.
- [20] L. Kaufman, M. Ayub, and J. B. Vincent, "The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: A review," *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, vol. 2, no. 4. BioMed Central, pp. 182–209, 2010.
- [21] INSERM, *Déficiences intellectuelles. Synthèse et recommandations.*, Inserm. Paris: Inserm, 2016.
- [22] H. M. van Schrojenstein Lantman-de Valk, J. F. Metsemakers, M. J. Haveman, and H. F. Crebolder, "Health problems in people with intellectual disability in general practice: a comparative study," *Fam. Pract.*, vol. 17, no. 5, pp. 405–407, 2000.
- [23] M. Walsh, T. G. Morrison, and B. E. McGuire, "Chronic pain in adults with an intellectual disability: Prevalence, impact, and health service use based on caregiver report," *Pain*, vol. 152, no. 9, pp. 1951–1957, 2011.
- [24] H. M. van Schrojenstein Lantman-de Valk *et al.*, "Prevalence and incidence of health problems in people with intellectual disability," *Journal of Intellectual Disability Research*, vol. 41, no. Pt 1. pp. 42–51, 1997.
- [25] C. W. McGrother, S. Bhaumik, C. F. Thorp, A. Hauck, D. Branford, and J. M. Watson, "Epilepsy in adults with intellectual disabilities: Prevalence, associations and service implications," *Seizure*, vol. 15, no. 6, pp. 376–386, Sep. 2006.
- [26] J. Robertson, C. Hatton, E. Emerson, and S. Baines, "Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review," *Seizure*, vol. 29. W.B. Saunders Ltd, pp. 46–62, 01-Jul-2015.
- [27] Centre for Developmental Disability Studies, "Health Care in People with Intellectual Disability Guidelines for General Practitioners," Sydney, 2006.
- [28] L. M. Breau, C. S. Camfield, P. J. McGrath, and G. A. Finley, "The incidence of pain in children with severe cognitive impairments," *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 157, no. 12, pp. 1219–1226, 2003.

- [29] K. H. Baldrige and F. Andrasik, "Pain assessment in people with intellectual or developmental disabilities," *Am. J. Nurs.*, vol. 110, no. 12, pp. 27–28, 2010.
- [30] C. F. De Winter, A. A. C. Jansen, and H. M. Evenhuis, "Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability: A systematic review," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 55, no. 7, pp. 675–698, Jul. 2011.
- [31] C. Terstegen, H. M. Koot, J. B. De Boer, and D. Tibboel, "Measuring pain in children with cognitive impairment: Pain response to surgical procedures," *Pain*, vol. 103, no. 1–2, pp. 187–198, 2003.
- [32] R. Sheehan, A. Ali, and A. Hassiotis, "Dementia in intellectual disability," *Curr. Opin. Psychiatry*, vol. 27, no. 2, pp. 143–148, Mar. 2014.
- [33] P. L. Anders and E. L. Davis, "Oral health of patients with intellectual disabilities: A systematic review," *Spec. Care Dent.*, vol. 30, no. 3, pp. 110–117, May 2010.
- [34] J. Robertson, S. Baines, E. Emerson, and C. Hatton, "Prevalence of constipation in people with intellectual disability: A systematic review," *J. Intellect. Dev. Disabil.*, vol. 43, no. 4, pp. 392–406, Oct. 2018.
- [35] K. Dunn, E. Rydzewska, M. Fleming, and S. A. Cooper, "Prevalence of mental health conditions, sensory impairments and physical disability in people with co-occurring intellectual disabilities and autism compared with other people: A cross-sectional total population study in Scotland," *BMJ Open*, vol. 10, no. 4, Apr. 2020.
- [36] N. De Knecht and E. Scherder, "Pain in adults with intellectual disabilities," *Pain*, vol. 152, no. 5, pp. 971–974, 2011.
- [37] M. J. Bull, "Health Supervision for Children With Down Syndrome," *Pediatrics*, vol. 128, no. 2, pp. 393–406, 2011.
- [38] D. S. Smith, "Health Care Management of Adults with Down Syndrome," *Am. Fam. Physician*, vol. 64, no. 6, pp. 1031–1038, 2001.
- [39] M. Hennequin, C. Morin, and J. Feine, "Pain expression and stimulus localisation in individuals with Down's syndrome," *Lancet*, vol. 356, no. 9245, pp. 1882–1887, 2000.
- [40] B. E. McGuire and R. Defrin, "Pain perception in people with Down syndrome: a synthesis of clinical and experimental research," *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 9, p. 194, 2015.
- [41] Forster-Gibson and Berg, "Tableaux de suivi santé syndrome de Down," *Surrey Centre*, 2011. [Online]. Available: http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/Syndrome_de_Down.pdf. [Accessed: 26-Jan-2018].
- [42] F. Bertapelli, K. Pitetti, S. Agiovlasis, and G. Guerra-Junior, "Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 57, pp. 181–192, Oct. 2016.
- [43] S. Konstantinopoulou *et al.*, "Relationship between obstructive sleep apnea cardiac complications and sleepiness in children with Down syndrome," *Sleep Med.*, vol. 17, pp. 18–24, Jan. 2016.
- [44] R. Rodman and H. S. Pine, "The Otolaryngologist's Approach to the Patient with Down Syndrome," *Otolaryngol. Clin. North Am.*, vol. 45, no. 3, pp. 599–629, Jun. 2012.
- [45] S. S. Churchill, G. M. Kieckhefer, C. A. Landis, and T. M. Ward, "Sleep measurement and monitoring in children with Down syndrome: A review of the literature, 1960–2010," *Sleep Med. Rev.*, vol. 16, no. 5, pp. 477–488, Oct. 2012.
- [46] D. Rosen, "Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies," *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 17, no. 6, p. 1, Sep. 2011.
- [47] C. Hayes, "Down syndrome: caring holistically in primary health care," *Br. J. Community Nurs.*, vol. 12, no. 9, pp. 404–410, Sep. 2007.
- [48] Z. Fan, M. Ahn, H. L. Roth, L. Li, and B. V. Vaughn, "Sleep Apnea and Hypoventilation in Patients with Down Syndrome: Analysis of 144 Polysomnogram Studies.," *Child. (Basel, Switzerland)*, vol. 4, no. 7, Jun. 2017.
- [49] K. M. Brown and B. A. Malow, "Pediatric Insomnia," *Chest*, vol. 149, no. 5, pp. 1332–1339, May 2016.
- [50] C. Lal, D. R. White, J. E. Joseph, K. van Bakergem, and A. LaRosa, "Sleep-Disordered Breathing in Down Syndrome," *Chest*, vol. 147, no. 2, pp. 570–579, Feb. 2015.
- [51] N. Baumer and E. J. Davidson, "Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 26, no. 4, pp. 428–434, Aug. 2014.
- [52] C. J. Chin, M. M. Khami, and M. Husein, "A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 78, no. 6, pp. 899–904, Jun. 2014.
- [53] M. Ramia, U. Musharrafieh, W. Khaddage, and A. Sabri, "Revisiting Down syndrome from the ENT perspective: review of literature and recommendations," *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 271, no. 5, pp. 863–869, May 2014.
- [54] E. A. Malt *et al.*, "Health and disease in adults with Down syndrome," *Tidsskr Nor Lægeforen*, vol. 3, no. 133, pp. 290–4, 2013.
- [55] G. Stores and R. Stores, "Sleep disorders and their clinical significance in children with Down syndrome," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 2, pp. 126–130, Feb. 2013.
- [56] V. Malik, R. U. Verma, V. Joshi, and P. Z. Sheehan, "An evidence-based approach to the 12-min consultation for a child with Down's syndrome," *Clin. Otolaryngol.*, vol. 37, no. 4, pp. 291–296, Aug. 2012.
- [57] S. M. Myers and C. P. Johnson, "Management of Children With Autism Spectrum Disorders," *Pediatrics*, vol. 120, no. 5, pp. 1162–1182, 2007.
- [58] D. I. Zafeiriou, A. Ververi, and E. Vargiami, "Childhood autism and associated comorbidities," *Brain and Development*, vol. 29, no. 5, pp. 257–272, 2007.
- [59] K. Singh and A. W. Zimmerman, "Sleep in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder," *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 22, no. 2, pp. 113–125, Jun. 2015.
- [60] M. G. Elrod and B. S. Hood, "Sleep Differences Among Children With Autism Spectrum Disorders and Typically

- Developing Peers," *J. Dev. Behav. Pediatr.*, vol. 36, no. 3, pp. 166–177, Apr. 2015.
- [61] M. Grigg-Damberger and F. Ralls, "Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders," *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 19, no. 6, pp. 616–625, Nov. 2013.
- [62] A. L. Richdale and K. A. Schreck, "Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature and possible biopsychosocial aetiologies," *Sleep Med. Rev.*, vol. 13, no. 6, pp. 403–411, Dec. 2009.
- [63] M.-C. Lai, M. V Lombardo, and S. Baron-Cohen, "Autism," *Lancet*, vol. 383, no. 9920, pp. 896–910, 2014.
- [64] J. Nolan, G. A. Chalkiadis, J. Low, C. A. Olesch, and T. C. K. Brown, "Anaesthesia and pain management in cerebral palsy," *Anaesthesia*, vol. 55, no. 1, pp. 32–41, 2000.
- [65] S. Kotagal, V. P. Gibbons, and J. A. Stith, "Sleep abnormalities in patients with severe cerebral palsy.," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 36, no. 4, pp. 304–11, Apr. 1994.
- [66] I. Novak, M. Hines, S. Goldsmith, and R. Barclay, "Clinical Prognostic Messages From a Systematic Review on Cerebral Palsy," *Pediatrics*, vol. 130, no. 5, 2012.
- [67] E. Simard-Tremblay, E. Constantin, R. Gruber, R. T. Brouillette, and M. Shevell, "Sleep in Children With Cerebral Palsy," *J. Child Neurol.*, vol. 26, no. 10, pp. 1303–1310, Oct. 2011.
- [68] D. W. Pruitt and T. Tsai, "Common Medical Comorbidities Associated with Cerebral Palsy," *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, vol. 20, no. 3, pp. 453–467, Aug. 2009.
- [69] D. A. Fitzgerald, J. Follett, and P. P. Van Asperen, "Assessing and managing lung disease and sleep disordered breathing in children with cerebral palsy," *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 10, no. 1, pp. 18–24, Mar. 2009.
- [70] T. L. Trotter, "Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome," *Pediatrics*, vol. 116, no. 3, pp. 771–783, 2005.
- [71] Forster-Gibson and Berg, "Tableau de suivi de santé Prader Willi," *Surrey Centre*, 2011. [Online]. Available: [http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary Care/Syndrome de Prader-Willi \(SPW\).pdf](http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary%20Care/Syndrome%20de%20Prader-Willi%20(SPW).pdf).
- [72] D. Camfferman, R. Doug McEvoy, F. O'Donoghue, and K. Lushington, "Prader Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness," *Sleep Med. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 65–75, Feb. 2008.
- [73] A. Čalić and B. Peterlin, "Epigenetics and Bruxism: Possible Role of Epigenetics in the Etiology of Bruxism.," *Int. J. Prosthodont.*, vol. 28, no. 6, pp. 594–9.
- [74] K. Sedky, D. S. Bennett, and A. Pumariaga, "Prader Willi Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Co-occurrence in the Pediatric Population," *J. Clin. Sleep Med.*, vol. 10, no. 4, pp. 403–9, Apr. 2014.
- [75] S. B. Cassidy, S. Schwartz, J. L. Miller, and D. J. Driscoll, "Prader-Willi syndrome," *Genet. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 10–26, Jan. 2012.
- [76] O. Bruni, E. Verrillo, L. Novelli, and R. Ferri, "Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea," *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 16, no. 6, pp. 568–573, Nov. 2010.
- [77] H. Ganjavi and C. M. Shapiro, "Hypocretin/Orexin: A Molecular Link Between Sleep, Energy Regulation, and Pleasure," *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 19, no. 4, pp. 413–419, Oct. 2007.
- [78] G. M. Nixon and R. T. Brouillette, "Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome," *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 34, no. 3, pp. 209–217, Sep. 2002.
- [79] A. Ghergan *et al.*, "Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome," *Sleep*, vol. 40, no. 12, Dec. 2017.
- [80] J. H. Hersh and R. A. Saul, "Clinical Report — Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome," *Pediatrics*, vol. 127, no. 5, pp. 994–1006, 2011.
- [81] Forster-Gibson and Berg, "Tableau de suivi de santé X fragile," *Surrey Centre*, 2011. [Online]. Available: [http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary Care/PC-Syndrome-fragilex-FR.pdf](http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary%20Care/PC-Syndrome-fragilex-FR.pdf).
- [82] Forster-Gibson and Berg, "Tableau de suivi de santé syndrome de Williams," *Surrey Centre*, 2011. [Online]. Available: [http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary Care/HWT_Syndrome de Williams_2014_Fr.pdf](http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary%20Care/HWT_Syndrome_de_Williams_2014_Fr.pdf).
- [83] D. M. McDonald-McGinn *et al.*, "22q11.2 deletion syndrome," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, p. 15071, Nov. 2015.
- [84] W. L. A. Fung *et al.*, "Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome," *Genetics in Medicine*, vol. 17, no. 8. Nature Publishing Group, pp. 599–609, 06-Aug-2015.
- [85] H. Manohar, K. Subramanian, P. Kandasamy, V. Penchilaiya, and A. Arun, "Diagnostic Masking and Overshadowing in Intellectual Disability—How Structured Evaluation Helps," *J. Child Adolesc. Psychiatr. Nurs.*, vol. 29, no. 4, pp. 171–176, Nov. 2016.
- [86] L. J. Barnhill, "The diagnosis and treatment of individuals with mental illness and developmental disabilities: An overview," *Psychiatr. Q.*, vol. 79, no. 3, pp. 157–170, 2008.
- [87] R. Lehotkay, S. Varisco, N. Deriaz, A. Douibi, and G. Carminati Galli, "Intellectual disability and psychiatric disorders: more than a dual diagnosis ...," *Schweizer Arch. für Neurol. und Psychiatr.*, 2009.
- [88] P. Sturmey, "Treatment of Psychopathology in People with Intellectual and other Disabilities," *Can. J. Psychiatry*, vol. 57, no. 10, pp. 593–600, Oct. 2012.
- [89] M. Bertrán, F. P. Tagle, and M. Irrarázaval, "Psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: A literature review," *Neurol. (English Ed.)*, vol. 33, no. 2, pp. 121–128, Mar. 2018.
- [90] M. Niu *et al.*, "Autism Symptoms in Fragile X Syndrome.," *J. Child Neurol.*, vol. 32, no. 10, pp. 903–909, Sep. 2017.
- [91] R. Royston, J. Waite, and P. Howlin, "Williams syndrome: Recent advances in our understanding of cognitive, social and psychological functioning," *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 32, no. 2. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 60–66, 01-Mar-2019.
- [92] J. Whittington and A. Holland, "A review of psychiatric conceptions of mental and behavioural disorders in Prader-

- Willi syndrome," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018.
- [93] M. Sinnema *et al.*, "Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 32, no. 5, pp. 1729–1735, Sep. 2011.
- [94] NICE (National Institute for Health and Care Excellence), "Mental health problems in people with learning disabilities," 2016.
- [95] F. M. Cuthill, C. A. Espie, and S.-A. Cooper, "Development and psychometric properties of the Glasgow Depression Scale for people with a Learning Disability. Individual and carer supplement versions," *Br. J. Psychiatry*, vol. 182, pp. 347–53, Apr. 2003.
- [96] J. Mindham and C. A. Espie, "Glasgow Anxiety Scale for people with an Intellectual Disability (GAS-ID): development and psychometric properties of a new measure for use with people with mild intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 47, no. 1, pp. 22–30, Jan. 2003.
- [97] H. Prosser, S. Moss, H. Costello, N. Simpson, P. Patel, and S. Rowe, "Reliability and validity of the Mini PAS-ADD for assessing psychiatric disorders in adults with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, 1998.
- [98] J. L. Matson, W. Gardner, D. A. Coe, and R. Sovner, "A scale for evaluating emotional disorders in severely and profoundly mentally retarded persons- Development of the diagnostic assessment for the severely handicapped (DASH) scale," *Br. J. Psychiatry*, 1991.
- [99] S. Reiss, "Test Manual for the Reiss Screen for Maladaptive Behavior.," *Int. Diagnostic Syst.*, no. Orlando Park, IL, 1988.
- [100] J. E. Watson, M. G. Aman, and N. N. Singh, "The psychopathology instrument for mentally retarded adults: psychometric characteristics, factor structure, and relationship to subject characteristics," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 9, no. 3, pp. 277–90, 1988.
- [101] G. Unwin and S. Deb, "Psychiatric and behavioural assessment scales for adults with learning disabilities," *Adv. Ment. Heal. Learn. Disabil.*, 2008.
- [102] L. Baudewijns, E. Ronsse, V. Verstraete, B. Sabbe, M. Morrens, and M. O. Bertelli, "Problem behaviours and Major Depressive Disorder in adults with intellectual disability and autism," *Psychiatry Res.*, vol. 270, pp. 769–774, Dec. 2018.
- [103] C. A. Melville *et al.*, "Problem behaviours and symptom dimensions of psychiatric disorders in adults with intellectual disabilities: An exploratory and confirmatory factor analysis," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 55, pp. 1–13, Aug. 2016.
- [104] A. D. Hurley, "Depression in adults with intellectual disability: Symptoms and challenging behaviour," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 52, no. 11, pp. 905–916, 2008.
- [105] P. Pivalizza and S. R. Lalani, "Intellectual disability in children: Definition, diagnosis, and assessment of needs," 2018. [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/intellectual-disability-in-children-definition-diagnosis-and-assessment-of-needs?search=intellectual disability characteristics&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/intellectual-disability-in-children-definition-diagnosis-and-assessment-of-needs?search=intellectual%20disability%20characteristics&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). [Accessed: 27-Nov-2020].
- [106] M. J. Maenner *et al.*, "Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years-Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2016," *MMWR Surveill. Summ.*, 2020.
- [107] A. Marilyn, "Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis," *UpToDate*, 2020. [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology-and-pathogenesis?search=intellectual disability autism&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H11](https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology-and-pathogenesis?search=intellectual%20disability%20autism&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H11). [Accessed: 03-Dec-2020].
- [108] C. E. Schwartz and G. Neri, "Autism and intellectual disability: Two sides of the same coin," *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.*, vol. 160C, no. 2, pp. 89–90, May 2012.
- [109] S. E. Bryson, E. A. Bradley, A. Thompson, and A. Wainwright, "Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities," *Can. J. Psychiatry*, vol. 53, no. 7, pp. 449–459, Jul. 2008.
- [110] A. L. Pedersen *et al.*, "DSM Criteria that Best Differentiate Intellectual Disability from Autism Spectrum Disorder," *Child Psychiatry Hum. Dev.*, vol. 48, no. 4, pp. 537–545, Aug. 2017.
- [111] A. Thurm, C. Farmer, E. Salzman, C. Lord, and S. Bishop, "State of the field: Differentiating intellectual disability from autism spectrum disorder," *Frontiers in Psychiatry*, vol. 10. Frontiers Media S.A., 2019.
- [112] F. Volkmar, M. Siegel, M. Woodbury-Smith, B. King, J. McCracken, and M. State, "Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder," *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 53, no. 2, pp. 237–257, Feb. 2014.
- [113] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Edition*. American Psychiatric Association, 2013.
- [114] C. A. Molloy *et al.*, "Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 53, no. 2, pp. 143–151, Feb. 2009.
- [115] F. Chiarotti and A. Venerosi, "Epidemiology of autism spectrum disorders: A review of worldwide prevalence estimates since 2014," *Brain Sciences*, vol. 10, no. 5. MDPI AG, 01-May-2020.
- [116] H. Hodges, C. Fealko, and N. Soares, "Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation," *Transl. Pediatr.*, vol. 9, no. S1, pp. S55–S65, Feb. 2020.
- [117] J. L. Matson and M. Shoemaker, "Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders," *Res. Dev.*

- Disabil.*, vol. 30, no. 6, pp. 1107–1114, 2009.
- [118] P. Poppes, A. J. J. van der Putten, and C. Vlaskamp, "Frequency and severity of challenging behaviour in people with profound intellectual and multiple disabilities," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 31, no. 6, pp. 1269–1275, Nov. 2010.
- [119] J. L. Matson and N. F. Minshawi, "Functional assessment of challenging behavior: toward a strategy for applied settings," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 28, no. 4, pp. 353–61, Jul. 2007.
- [120] J. L. Matson and D. Neal, "Psychotropic medication use for challenging behaviors in persons with intellectual disabilities: An overview," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 30, no. 3, pp. 572–586, 2009.
- [121] J. L. Matson, D. Neal, and A. M. Kozlowski, "Treatments for the Challenging Behaviours of Adults with Intellectual Disabilities," *Can. J. Psychiatry*, vol. 57, no. 10, pp. 587–592, Oct. 2012.
- [122] P. Howlin and J. Clements, "Is it possible to assess the impact of abuse on children with pervasive developmental disorders?," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 25, no. 4, pp. 337–354, Aug. 1995.
- [123] L. Hulbert-Williams *et al.*, "Exposure to life events as a risk factor for psychological problems in adults with intellectual disabilities: A longitudinal design," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 58, no. 1, pp. 48–60, Jan. 2014.
- [124] L. Powis and C. Oliver, "The prevalence of aggression in genetic syndromes: A review," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 35, no. 5, pp. 1051–1071, May 2014.
- [125] Z. Peter, M. E. Oliphant, and T. V. Fernandez, "Motor stereotypies: A pathophysiological review," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11. 2017.
- [126] M. Kerr, A. Gil-Nagel, M. Glynn, M. Mula, R. Thompson, and S. M. Zuberi, "Treatment of behavioral problems in intellectually disabled adult patients with epilepsy," *Epilepsia*, vol. 54, pp. 34–40, Mar. 2013.
- [127] R. Rizzo and P. Pavone, "Aripiprazole for the treatment of irritability and aggression in children and adolescents affected by autism spectrum disorders," *Expert Rev. Neurother.*, vol. 16, no. 8, pp. 867–874, Aug. 2016.
- [128] N. F. Minshawi, S. Hurwitz, D. Morriss, and C. J. McDougle, "Multidisciplinary Assessment and Treatment of Self-Injurious Behavior in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability: Integration of Psychological and Biological Theory and Approach," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 45, no. 6, pp. 1541–1568, Jun. 2015.
- [129] R. J. Fletcher, J. Barnhill, and S.-A. Cooper, *DM-ID 2 Diagnostic Manual - Intellectual Disability: A Textbook of Diagnosis of Mental Disorders in Persons with Intellectual Disability*. NADD Press, 2016.
- [130] H. A. Jinnah *et al.*, "Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease," *Brain*, vol. 129, no. Pt 5, pp. 1201–17, May 2006.
- [131] Afia Ali, Jessica Blickwedel, and Angela Hassiotis, "Interventions for challenging behaviour in intellectual disability," *Adv. Psychiatr. Treat.*, vol. 20, pp. 184–192, 2014.
- [132] S. Ageranioti-Bélangier, S. Brunet, G. D'Anjou, G. Tellier, J. Boivin, and M. Gauthier, "Behaviour disorders in children with an intellectual disability," *Paediatr. Child Health*, vol. 17, no. 2, pp. 84–8, Feb. 2012.
- [133] J. L. Costales, A. B. Simon, and K. A. Stratigos, "Intellectual Developmental Disorders in Children and into Adulthood," in *Mount Sinai Expert Guides: Psychiatry, First Edition.*, John Wiley & Sons, Ltd, 2017, pp. 233–241.
- [134] M. Madruga-Garrido and P. Mir, "Tics and Other Stereotyped Movements as Side Effects of Pharmacological Treatment," in *International review of neurobiology*, vol. 112, 2013, pp. 481–494.
- [135] J. Coplan, J. J. Gugger, and H. Tasleem, "Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting," *J. Affect. Disord.*, vol. 150, no. 3, pp. 868–871, Sep. 2013.
- [136] S. L. Einfeld, "Systematic management approach to pharmacotherapy for people with learning disabilities," *Adv. Psychiatr. Treat.*, vol. 7, no. 1, pp. 43–49, Jan. 2001.
- [137] S. Bhaumik, D. Branford, M. Barrett, and S. K. Gangadharan, *The Frith prescribing guidelines for people with intellectual disability*. .
- [138] B. I. Perry *et al.*, "Problem behaviours and psychotropic medication use in intellectual disability: a multinational cross-sectional survey," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 62, no. 2, pp. 140–149, Feb. 2018.
- [139] S. Deb, G. Unwin, and T. Deb, "Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 59, no. 1, pp. 11–25, Jan. 2015.
- [140] S. Deb and G. L. Unwin, "Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature," *Curr. Opin. Psychiatry*, vol. 20, no. 5, pp. 461–466, Sep. 2007.
- [141] J. A. Tsiouris, S.-Y. Kim, W. T. Brown, J. Pettinger, and I. L. Cohen, "Prevalence of Psychotropic Drug Use in Adults with Intellectual Disability: Positive and Negative Findings from a Large Scale Study," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 43, no. 3, pp. 719–731, Mar. 2013.
- [142] P. Tyrer *et al.*, "Neuroleptics in the treatment of aggressive challenging behaviour for people with intellectual disabilities: a randomised controlled trial (NACHBID)," *Health Technol. Assess. (Rockv.)*, vol. 13, no. 21, pp. iii–iv, ix–xi, 1–54, Apr. 2009.
- [143] K. M. Chitty *et al.*, "Central nervous system medication use in older adults with intellectual disability: Results from the successful ageing in intellectual disability study," *Aust. New Zeal. J. Psychiatry*, vol. 50, no. 4, pp. 352–362, Apr. 2016.
- [144] B. A. Benson and W. T. Brooks, "Aggressive challenging behaviour and intellectual disability," *Curr. Opin. Psychiatry*, vol. 21, no. 5, pp. 454–458, Sep. 2008.
- [145] P. Tyrer *et al.*, "Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 371, no. 9606, pp. 57–63, Jan. 2008.
- [146] F. Rana, A. Gormez, and S. Varghese, "Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with

- intellectual disabilities," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, 2013.
- [147] S. L. Ruedrich, T. P. Swales, C. Rossvanes, L. Diana, V. Arkadiev, and K. Lim, "Atypical antipsychotic medication improves aggression, but not self-injurious behaviour, in adults with intellectual disabilities," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 0, no. 0, pp. 070808045409002-???, Aug. 2007.
- [148] J. A. Hellings *et al.*, "A Crossover Study of Risperidone in Children, Adolescents and Adults with Mental Retardation," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 36, no. 3, pp. 401–411, Apr. 2006.
- [149] M. G. Aman and G. M. Gharabawi, "Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 65, no. 9, pp. 1197–210, Sep. 2004.
- [150] J. R. Zarcone *et al.*, "Effects of Risperidone on Aberrant Behavior of Persons With Developmental Disabilities: I. A Double-Blind Crossover Study Using Multiple Measures," *Am. J. Ment. Retard.*, vol. 106, no. 6, p. 525, Nov. 2001.
- [151] C. Gagiano, S. Read, L. Thorpe, M. Eerdeken, and I. Van Hove, "Short- and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behavior disorders," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 179, no. 3, pp. 629–36, May 2005.
- [152] M. Amore, M. Bertelli, D. Villani, S. Tamborini, and M. Rossi, "Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 55, no. 2, pp. 210–218, Feb. 2011.
- [153] F. Häßler and O. Reis, "Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature," *Dev. Disabil. Res. Rev.*, vol. 16, no. 3, pp. 265–272, 2010.
- [154] T. P. Ulzen and R. E. Powers, "A Review of Empirical Evidence of Somatic Treatment Options for the MI/DD Population," *Psychiatr. Q.*, vol. 79, no. 3, pp. 265–273, Sep. 2008.
- [155] A. D. Besterman and R. L. Hendren, "Psychopharmacological Management of Problem Behaviors in Mowat–Wilson Syndrome," *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, vol. 25, no. 8, pp. 656–657, Oct. 2015.
- [156] D. S. Janowsky, L. J. Barnhill, and J. M. Davis, "Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 64, no. 10, pp. 1258–65, Oct. 2003.
- [157] A. Scheifes, S. Walraven, J. J. Stolker, H. L. I. I. Nijman, T. C. G. G. Egberts, and E. R. Heerdink, "Adverse events and the relation with quality of life in adults with intellectual disability and challenging behaviour using psychotropic drugs," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 49–50, pp. 13–21, Feb. 2016.
- [158] S. Deb *et al.*, "International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities," *World Psychiatry*, vol. 8, no. 3, pp. 181–186, 2009.
- [159] F. Carla Ibbá, L. Pilet, C. Génécand, P. Schaller, I. Royannez, and G. Haller, "Réseau handicap pour adultes à Genève," *Rev. Med. Suisse*, no. 708, pp. 1807–1810, 2020.
- [160] S. I. Deutsch and J. A. Burket, "Psychotropic medication use for adults and older adults with intellectual disability; selective review, recommendations and future directions," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 104, no. May 2020, p. 110017, 2021.
- [161] J. O'Connell *et al.*, "Medication burden and frailty in older adults with intellectual disability: An observational cross-sectional study," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 29, no. 4, pp. 482–492, Apr. 2020.
- [162] College of medicine Florida State University, "Evidence-based Medicine." [Online]. Available: <https://med.fsu.edu/medicalinformatics/ebmTutorial>. [Accessed: 12-Jan-2021].
- [163] E. Joos, E. Mehuys, J. P. Remon, M. Van Winckel, and K. Boussery, "Analysis of drug use in institutionalized individuals with intellectual disability and tube feeding," *Acta Clin. Belg.*, vol. 71, no. 2, pp. 76–80, Mar. 2016.
- [164] F. Häßler, J. Thome, and O. Reis, "Polypharmacy in the treatment of subjects with intellectual disability," *J. Neural Transm.*, vol. 122, no. S1, pp. S93–S100, Aug. 2015.
- [165] L. Kouladjian, D. Gnjjidic, E. Reeve, T. F. Chen, and S. N. Hilmer, "Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults," *Ann. Pharmacother.*, vol. 50, no. 8, pp. 625–636, Aug. 2016.
- [166] E. Reeve, W. Thompson, and B. Farrell, "Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 38, pp. 3–11, Mar. 2017.
- [167] K. Anderson, D. Stowasser, C. Freeman, and I. Scott, "Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: A systematic review and thematic synthesis," *BMJ Open*, vol. 4, no. 12, p. 6544, Dec. 2014.
- [168] "compendium.ch." [Online]. Available: <http://compendium.ch/home/fr>. [Accessed: 17-Apr-2017].
- [169] J. Doan, H. Zakrzewski-Jakubiak, J. Roy, J. Turgeon, and C. Tannenbaum, "Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy," *Ann. Pharmacother.*, vol. 47, no. 3, pp. 324–332, Mar. 2013.
- [170] R. L. Maher, J. Hanlon, and E. R. Hajjar, "Clinical consequences of polypharmacy in elderly," *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 13, no. 1. NIH Public Access, pp. 57–65, Jan-2014.
- [171] "Tableau des interactions médicamenteuses." [Online]. Available: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicame nteuses_et_cyp450.pdf. [Accessed: 01-Sep-2017].
- [172] S. Lonchamp, F. Gerber, J.-M. Aubry, J. Desmeules, M. Kosel, and M. Besson, "Pain interventions in adults with

- intellectual disability: A scoping review and pharmacological considerations.," *Eur. J. pain*, vol. 24, no. 5, pp. 875–885, Feb. 2020.
- [173] UptToDate, "Lexicomp." [Online]. Available: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist. [Accessed: 01-Jul-2017].
- [174] G. De Kuijper, H. Mulder, H. Evenhuis, F. Visser, and P. J. Hoekstra, "Effects of controlled discontinuation of long-term used antipsychotics on weight and metabolic parameters in individuals with intellectual disability," *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 33, no. 4, pp. 520–524, Aug. 2013.
- [175] L. Ramerman, P. J. Hoekstra, and G. de Kuijper, "Changes in Health-Related Quality of Life in People With Intellectual Disabilities Who Discontinue Long-Term Used Antipsychotic Drugs for Challenging Behaviors," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 59, no. 2, pp. 280–287, Feb. 2019.
- [176] G. M. de Kuijper and P. J. Hoekstra, "An Open-Label Discontinuation Trial of Long-Term, Off-Label Antipsychotic Medication in People With Intellectual Disability: Determinants of Success and Failure," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 58, no. 11, pp. 1418–1426, Nov. 2018.
- [177] Alexander RT, Branford D, Devapriam J., and Royal College of Psychiatrists, "Psychotropic drug prescribing for people with intellectual disability, mental health problems and/or behaviours that challenge: practice guidelines.," 2016.
- [178] NICE guideline, "Challenging behaviour and learning disabilities: prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges.," 2015.
- [179] C. Rattaz, A. Dubois, C. Michelon, M. Viellard, F. Poinso, and A. Baghdadli, "How do children with autism spectrum disorders express pain? A comparison with developmentally delayed and typically developing children," *Pain*, vol. 154, no. 10, pp. 2007–2013, 2013.
- [180] "Surrey Place Centre, Canada." [Online]. Available: <http://www.surreyplace.on.ca/resources-publications/primary-care/outils-a-lintention-des-dispensateurs-de-soins/>. [Accessed: 25-Jan-2018].
- [181] S. Deb, D. Clarke, and G. Unwin, "Using medication to manage behaviour problems among adults with a learning disability," 2006.
- [182] P. Embregts *et al.*, "Multidisciplinary guideline ' Challenging behaviour in adults with intellectual disabilities ,'" Rotterdam, 2019.
- [183] R. J. Zaal *et al.*, "Medication review using a Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP) in adults with an intellectual disability: A pilot study," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 55, pp. 132–142, 2016.
- [184] A. Scheifes, T. C. G. Egberts, J. J. Stolker, H. L. I. Nijman, and E. R. Heerdink, "Structured Medication Review to Improve Pharmacotherapy in People with Intellectual Disability and Behavioural Problems," *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.*, vol. 29, no. 4, pp. 346–355, Jul. 2016.
- [185] "Stopping Overmedication of People with a Learning Disability , Autism or Both (STOMP)."
- [186] Robert J. Fletcher, Jarrett Barnhill, and Sally-Ann Cooper, Eds., *Diagnostic Manual – Intellectual Disability (DM-ID-2)*, NADD Press. 2016.
- [187] M. O'Dwyer, J. Peklar, N. Mulryan, P. McCallion, M. McCarron, and M. C. Henman, "Prevalence, patterns and factors associated with psychotropic use in older adults with intellectual disabilities in Ireland.," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 61, no. 10, pp. 969–983, 2017.
- [188] B. Flood, "De-Prescribing of Psychotropic Medications in the Adult Population with Intellectual Disabilities: A Commentary.," *Pharm. (Basel, Switzerland)*, vol. 6, no. 2, p. 28, Mar. 2018.
- [189] R. Shankar, M. Wilcock, K. Oak, P. McGowan, and R. Sheehan, "Stopping, rationalising or optimising antipsychotic drug treatment in people with intellectual disability and/or autism," *Drug Ther. Bull.*, vol. 57, no. 1, pp. 10–13, Jan. 2019.
- [190] R. Shankar *et al.*, "A structured programme to withdraw antipsychotics among adults with intellectual disabilities: The Cornwall experience," *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.*, vol. 32, no. January, pp. 1–12, Jun. 2019.
- [191] D. L. Bowring, V. Totsika, R. P. Hastings, S. Toogood, and M. McMahon, "Prevalence of psychotropic medication use and association with challenging behaviour in adults with an intellectual disability. A total population study," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 61, no. 6, pp. 604–617, Jun. 2017.
- [192] J. N. Stortz, J. K. Lake, V. Cobigo, H. M. J. Ouellette-Kuntz, and Y. Lunsky, "Lessons learned from our elders: how to study polypharmacy in populations with intellectual and developmental disabilities.," *Intellect. Dev. Disabil.*, vol. 52, no. 1, pp. 60–77, Feb. 2014.
- [193] Y. Lunsky and M. Modi, "Predictors of Psychotropic Polypharmacy Among Outpatients With Psychiatric Disorders and Intellectual Disability," *Psychiatr. Serv.*, vol. 69, no. 2, pp. 242–246, Feb. 2018.
- [194] S. I. Haider, Z. Ansari, L. Vaughan, H. Matters, and E. Emerson, "Prevalence and factors associated with polypharmacy in Victorian adults with intellectual disability," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 35, no. 11, pp. 3071–3080, Nov. 2014.
- [195] G. de Kuijper, H. Evenhuis, R. B. Minderaa, and P. J. Hoekstra, "Effects of controlled discontinuation of long-term used antipsychotics for behavioural symptoms in individuals with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 58, no. 1, pp. 71–83, Jan. 2014.
- [196] J. J. Stolker, A. Scheifes, A. C. G. Egberts, and E. R. Heerdink, "[Inappropriate prescribing of antipsychotics to people with a mental disability and aggressive behavioural disorders].," *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, vol. 152, no. 27, pp. 1501–2, Jul. 2008.
- [197] R. J. Zaal, A. D. M. M. van der Kaaij, H. M. Evenhuis, and P. M. L. A. L. A. van den Bemt, "Prescription errors in older

- individuals with an intellectual disability: Prevalence and risk factors in the Healthy Ageing and Intellectual Disability Study," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 34, no. 5, pp. 1656–1662, May 2013.
- [198] S. R. Erickson and Y. Yang, "Hassles with medication management perceived by caregivers of adults who have intellectual or developmental disabilities," *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 41, no. 1, pp. 131–140, Feb. 2019.
- [199] R. Sheehan and A. Hassiotis, "Reduction or discontinuation of antipsychotics for challenging behaviour in adults with intellectual disability : a systematic review," *The Lancet Psychiatry*, vol. 4, no. 3, pp. 238–256, 2017.
- [200] A. Scheifes, D. de Jong, J. J. Stolker, H. L. I. Nijman, T. C. G. Egberts, and E. R. Heerdink, "Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 34, no. 10, pp. 3159–3167, Oct. 2013.
- [201] O. Hove *et al.*, "Prevalence of drug use among adults with intellectual disabilities compared with drug use in the general population," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 28, no. 3, pp. 337–344, Mar. 2019.
- [202] J. D. Schoufour *et al.*, "Multimorbidity and Polypharmacy Are Independently Associated With Mortality in Older People With Intellectual Disabilities: A 5-Year Follow-Up From the HA-ID Study.," *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.*, vol. 123, no. 1, pp. 72–82, 2018.
- [203] M. O'Dwyer, J. Peklar, P. McCallion, M. McCarron, and M. C. Henman, "Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: a cross-sectional observational nationwide study," *BMJ Open*, vol. 6, no. 4, p. e010505, Apr. 2016.
- [204] A. S. Pollmann, A. L. Murphy, J. C. Bergman, and D. M. Gardner, "Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review," *BMC Pharmacol. Toxicol.*, vol. 16, no. 1, p. 19, Dec. 2015.
- [205] I. A. Scott *et al.*, "Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing.," *JAMA Intern. Med.*, vol. 175, no. 5, pp. 827–34, May 2015.
- [206] M. McKean, P. Pillans, and I. A. Scott, "A medication review and deprescribing method for hospitalised older patients receiving multiple medications," *Intern. Med. J.*, vol. 46, no. 1, pp. 35–42, Jan. 2016.
- [207] A. Todd and H. M. Holmes, "Recommendations to support deprescribing medications late in life," *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 37, no. 5, pp. 678–681, Oct. 2015.
- [208] A. Rodríguez Pérez, E. R. Alfaro Lara, M. D. Nieto Martín, A. Ruiz Cantero, and B. Santos Ramos, "Deprescribing in patients with multimorbidity: A necessary process," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 26, no. 7, pp. e18–e19, Sep. 2015.
- [209] G. Galli-Carminati, I. Chauvet, and N. Deriaz, "Prevalence of gastrointestinal disorders in adult clients with pervasive developmental disorders," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 50, no. 10, pp. 711–718, 2006.
- [210] C. J. M. Böhmer, J. A. J. M. Taminiau, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. M. Meuwissen, "The prevalence of constipation in institutionalized people with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 45, no. 3, pp. 212–218, 2001.
- [211] F. Strati *et al.*, "Altered gut microbiota in Rett syndrome," *Microbiome*, vol. 4, no. 1, 2016.
- [212] M. R. Iovene *et al.*, "Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders," *Mycopathologia*, vol. 182, no. 3–4, pp. 349–363, Apr. 2017.
- [213] S. Stagi *et al.*, "Coeliac disease and risk for other autoimmune diseases in patients with Williams-Beuren syndrome," *BMC Med. Genet.*, vol. 15, no. 1, p. 61, Dec. 2014.
- [214] R. M. Cerqueira, C. M. Rocha, C. D. Fernandes, and M. R. Correia, "Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome.," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, no. 7, pp. 868–71, Jul. 2010.
- [215] K. Mårild, O. Stephansson, L. Grahnquist, S. Cnattingius, G. Söderman, and J. F. Ludvigsson, "Down Syndrome Is Associated with Elevated Risk of Celiac Disease: A Nationwide Case-Control Study," *J. Pediatr.*, vol. 163, no. 1, pp. 237–242, Jul. 2013.
- [216] L. Kuhlmann, I. M. Joensson, J. B. Froekjaer, K. Krogh, and S. Farholt, "A descriptive study of colorectal function in adults with Prader-Willi Syndrome: high prevalence of constipation," *BMC Gastroenterol.*, vol. 14, no. 1, p. 63, Dec. 2014.
- [217] M. Martinelli and A. Staiano, "Motility Problems in the Intellectually Challenged Child, Adolescent, and Young Adult," vol. 40, no. 4, Dec. 2011.
- [218] S. Vande Velde, S. Van Biervliet, G. Van Goethem, D. De Looze, and M. Van Winkel, "Colonic transit time in mentally retarded persons," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 25, no. 7, pp. 867–871, Jul. 2010.
- [219] S. Freeman *et al.*, "Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects," *Clin. Genet.*, vol. 75, no. 2, pp. 180–184, Feb. 2009.
- [220] F. Friedmacher and P. Puri, "Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality," *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 29, no. 9, pp. 937–946, Sep. 2013.
- [221] L. Garavelli and P. Mainardi, "Mowat-Wilson syndrome," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 2, no. 1, p. 42, Oct. 2007.
- [222] C. J. M. Böhmer *et al.*, "The prevalence of Helicobacter pylori infection among inhabitants and healthy employees of institutes for the intellectually disabled," *Am. J. Gastroenterol.*, 1997.
- [223] M. Duff, M. Scheepers, M. Cooper, M. Hoghton, and P. Baddeley, "Helicobacter pylori: Has the killer escaped from the institution? A possible cause of increased stomach cancer in a population with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 45, no. 3, pp. 219–225, 2001.
- [224] S. G. Sullivan, R. Hussain, T. Threlfall, and A. H. Bittles, "The incidence of cancer in people with intellectual disabilities," *Cancer Causes Control*, vol. 15, no. 10, pp. 1021–1025, 2004.
- [225] J. L. Matson, M. A. Hattier, B. Belva, and M. L. Matson, "Pica in persons with developmental disabilities: Approaches to treatment," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 34, no. 9, pp. 2564–2571, Sep. 2013.

- [226] D. Tierney and H. J. Jackson, "Psychosocial treatments of rumination disorder: A review of the literature," *Australia and New Zealand Journal of Developmental Disabilities*. 1984.
- [227] N. N. Singh and A. S. W. Winton, "Social skills training with institutionalized severely and profoundly mentally retarded persons," *Appl. Res. Ment. Retard.*, 1983.
- [228] H. J. Chial, M. Camilleri, D. E. Williams, K. Litzinger, and J. Perrault, "Rumination Syndrome in Children and Adolescents: Diagnosis, Treatment, and Prognosis," 2003.
- [229] D. W. Fredericks, J. E. Carr, and W. L. Williams, "Overview of the treatment of rumination disorder for adults in a residential setting," *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, vol. 29, no. 1, pp. 31–40, Mar. 1998.
- [230] G. Lindberg *et al.*, "World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective.," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 6, pp. 483–487, 2011.
- [231] E. van de Wouw, H. M. Evenhuis, and M. A. Ehteld, "Prevalence, associated factors and treatment of sleep problems in adults with intellectual disability: A systematic review," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 33, no. 4, pp. 1310–1332, Jul. 2012.
- [232] E. Simonoff *et al.*, "Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability," *J. Child Psychol. Psychiatry*, vol. 54, no. 5, pp. 527–535, May 2013.
- [233] S. Schutte-rodin, L. Broch, D. Buysse, C. Dorsey, D. Ph, and M. Sateia, "Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults," *J Clin Sleep Med. J. Clin. Sleep Med.*, vol. 13, no. 5, pp. 307–349, 2017.
- [234] M. J. Buchfuhrer, "Strategies for the treatment of restless legs syndrome.," *Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 4, pp. 776–90, Oct. 2012.
- [235] R. N. Aurora *et al.*, "The Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Adults—An Update for 2012: Practice Parameters with an Evidence-Based Systematic Review and Meta-Analyses," *Sleep*, vol. 35, no. August, 2012.
- [236] R. Gupta, S. Das, K. Gujar, K. Mishra, N. Gaur, and A. Majid, "Clinical Practice Guidelines for Sleep Disorders," *Indian J. Psychiatry*, vol. 59, no. 5, p. 116, 2017.
- [237] S. Lonchamp, F. Gerber, J.-M. Aubry, J. Desmeules, M. Kosel, and M. Besson, "Mise au point sur la prise en charge de la douleur chez les patients adultes atteints de déficience intellectuelle," *Douleur et Analgésie*, vol. 33, no. 1, pp. 41–48, 2020.
- [238] R. Payne and M. Duerden, "Polypharmacy - appropriate, problematic or both?," *Prescriber*, vol. 26, no. 4, pp. 31–34, Feb. 2015.
- [239] S. Lonchamp, F. Gerber, J.-M. Aubry, J. Desmeules, M. Kosel, and M. Besson, "Prevalence of polypharmacy and inappropriate medication in adults with intellectual disabilities in a hospital setting in Switzerland.," *Submitt. under Rev. Front. Psychiatry*, 2020.
- [240] A. M. W. Coppus, "People with intellectual disability: What do we know about adulthood and life expectancy?," *Developmental Disabilities Research Reviews*, vol. 18, no. 1. John Wiley and Sons Inc., pp. 6–16, 2013.
- [241] M. P. Janicki, A. J. Dalton, C. M. Henderson, and P. W. Davidson, "Disability and Rehabilitation Mortality and morbidity among older adults with intellectual disability: health services considerations Mortality and morbidity among older adults with intellectual disability: health services considerations," *Disabil. Rehabil.*, vol. 21, no. 6, pp. 284–294, 1999.
- [242] C. F. de Winter, L. P. Bastiaanse, T. I. M. Hilgenkamp, H. M. Evenhuis, and M. A. Ehteld, "Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: Results of the HA-ID study," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 33, no. 6, pp. 1722–1731, Nov. 2012.
- [243] J. Jansen, W. Rozeboom, C. Penning, and H. M. Evenhuis, "Prevalence and incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in ageing persons with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 57, no. 7, pp. 681–685, Jul. 2013.
- [244] M. van den Akker, M. A. Maaskant, and R. J. M. van der Meijden, "Cardiac diseases in people with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 50, no. 7, pp. 515–522, Jul. 2006.
- [245] WHO, "Cardiovascular diseases WHO Fact sheet." [Online]. Available: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). [Accessed: 25-Sep-2020].
- [246] E. Eisenbaum, "Tobacco product use and smoking frequency among US adults with intellectual and developmental disabilities," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 62, no. 8, pp. 709–718, Aug. 2018.
- [247] R. Didden, J. Vandernagel, M. Delforterie, and N. Van Duijvenbode, "Substance use disorders in people with intellectual disability," *Curr. Opin. Psychiatry*, vol. 33, no. 2, pp. 124–129, Mar. 2020.
- [248] C. F. de Winter, K. W. Magilsen, J. C. van Alfen, S. P. Willemsen, and H. M. Evenhuis, "Metabolic syndrome in 25% of older people with intellectual disability," *Fam. Pract.*, 2011.
- [249] C. F. De Winter, L. P. Bastiaanse, T. I. M. Hilgenkamp, H. M. Evenhuis, and M. A. Ehteld, "Overweight and obesity in older people with intellectual disability," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 33, no. 2, pp. 398–405, Mar. 2012.
- [250] H. I. Stanish, V. A. Temple, and G. C. Frey, "Health-promoting physical activity of adults with mental retardation," *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, vol. 12, no. 1. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, pp. 13–21, 2006.
- [251] K. Pitetti, T. Baynard, and S. Agiovlasis, "Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity," *Journal of Sport and Health Science*, vol. 2, no. 1. Elsevier, pp. 47–57, 01-Mar-2013.
- [252] S. Agiovlasis, P. Choi, A. T. Allred, J. Xu, and R. W. Motl, "Systematic review of sedentary behaviour in people with

- Down syndrome across the lifespan: A clarion call," *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, vol. 33, no. 2. Blackwell Publishing Ltd, pp. 146–159, 01-Mar-2020.
- [253] K. G. M. M. Alberti, P. Zimmet, and J. Shaw, "The metabolic syndrome - A new worldwide definition," *Lancet*, vol. 366, no. 9491. Elsevier, pp. 1059–1062, 24-Sep-2005.
- [254] B. Room, O. Timmermans, and P. Roodbol, "The prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in inpatients with intellectual disability," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 60, no. 6, pp. 594–605, Jun. 2016.
- [255] G. Grugni *et al.*, "Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome," *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 23, no. 11, pp. 1134–1140, 2013.
- [256] M. De Hert, J. Detraux, R. Van Winkel, W. Yu, and C. U. Correll, "Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 8, no. 2. Nat Rev Endocrinol, pp. 114–126, Feb-2012.
- [257] C. U. Correll, J. M. Kane, and P. Manu, "Obesity and coronary risk in patients treated with second-generation antipsychotics," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 261, no. 6, pp. 417–423, Sep. 2011.
- [258] M. V. Seeman, "Schizophrenia Mortality: Barriers to Progress," *Psychiatric Quarterly*, vol. 90, no. 3. Springer New York LLC, pp. 553–563, 15-Sep-2019.
- [259] D. B. Allison *et al.*, "The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 60, no. 4, pp. 215–220, 1999.
- [260] P. A. Ringen, J. A. Engh, A. B. Birkenaes, I. Dieset, and O. A. Andreassen, "Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes and interventions," *Front. Psychiatry*, vol. 5, no. SEP, 2014.
- [261] D. Vancampfort *et al.*, "Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis," *World Psychiatry*, vol. 14, no. 3. Blackwell Publishing Ltd, pp. 339–347, 01-Oct-2015.
- [262] C. Dubath *et al.*, "Evaluation of Cardiometabolic Risk in a Large Psychiatric Cohort and Comparison With a Population-Based Sample in Switzerland," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 81, no. 3, pp. 0–0, Mar. 2020.
- [263] M. Hasnain, W. V. R. Vieweg, and B. Hollett, "Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: A review for primary care physicians," *Postgrad. Med.*, vol. 124, no. 4, pp. 154–167, Jul. 2012.
- [264] M. Bak, A. Fransen, J. Janssen, J. van Os, and M. Drukker, "Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis," *PLoS One*, vol. 9, no. 4, p. e94112, 2014.
- [265] H. J. Riordan, P. Antonini, and M. F. Murphy, "Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring, and healthcare implications," *Am. Heal. drug benefits*, vol. 4, no. 5, pp. 292–302, Sep. 2011.
- [266] O. Abosi, S. Lopes, S. Schmitz, and J. G. Fiedorowicz, "Cardiometabolic effects of psychotropic medications," *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018.
- [267] J. L. Roerig, K. J. Steffen, and J. E. Mitchell, "Atypical antipsychotic-induced weight gain: Insights into mechanisms of action," *CNS Drugs*, vol. 25, no. 12. Springer, pp. 1035–1059, 29-Aug-2011.
- [268] W. Milano, M. De Rosa, L. Milano, and A. Capasso, "Antipsychotic Drugs Opposite to Metabolic Risk: Neurotransmitters, Neurohormonal and Pharmacogenetic Mechanisms Underlying with Weight Gain and Metabolic Syndrome," *Open Neurol. J.*, vol. 7, no. 1, pp. 23–31, Jul. 2013.
- [269] L. K. Townsend, W. T. Pepler, N. D. Bush, and D. C. Wright, "Obesity exacerbates the acute metabolic side effects of olanzapine," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 88, pp. 121–128, Feb. 2018.
- [270] D. B. Allison and D. E. Casey, "Antipsychotic-induced weight gain: A review of the literature," *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001.
- [271] B. R. Basson, B. J. Kinon, C. C. Taylor, K. A. Szymanski, J. A. Gilmore, and G. D. Tollefson, "Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone," *J. Clin. Psychiatry*, 2001.
- [272] S. Leucht, C. Corves, D. Arbter, R. R. Engel, C. Li, and J. M. Davis, "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis," *Lancet*, 2009.
- [273] J. M. Meyer, "Strategies for the long-term treatment of schizophrenia: Real-world lessons from the CATIE trial," *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007.
- [274] J. W. Newcomer, "Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: A comprehensive literature review," *CNS Drugs*. 2005.
- [275] A. Tschoner *et al.*, "Metabolic side effects of antipsychotic medication," *International Journal of Clinical Practice*. 2007.
- [276] B. J. Drew *et al.*, "Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation Endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 9. Elsevier USA, pp. 934–947, 02-Mar-2010.
- [277] A. J. Sauer *et al.*, "Long QT Syndrome in Adults," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 3, pp. 329–337, Jan. 2007.
- [278] M. D. Drici and J. Barhanin, "Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome," in *Therapie*, 2000.
- [279] J. Guo *et al.*, "Interaction between the cardiac rapidly (I_{Kr}) and slowly (I_{Ks}) activating delayed rectifier potassium channels revealed by low K⁺-induced herg endocytic degradation," *J. Biol. Chem.*, vol. 286, no. 40, pp. 34664–

- 34674, Oct. 2011.
- [280] M. J. Ackerman and P. J. Schwartz, "Congenital long QT syndrome: Pathophysiology and genetics," 2019.
- [281] M. Ponte, G. Keller, and G. Girolamo, "Mechanisms of Drug Induced QT Interval Prolongation," *Curr. Drug Saf.*, vol. 5, no. 1, pp. 44–53, Nov. 2009.
- [282] T. Crump, "Prolonged QT interval - Straight Healthcare." [Online]. Available: <https://www.straighthealthcare.com/prolonged-qt-interval.html>. [Accessed: 17-Dec-2020].
- [283] A. A. Shah, A. Aftab, and J. Coverdale, "QTc Prolongation with Antipsychotics," *J. Psychiatr. Pract.*, vol. 20, no. 3, pp. 196–206, May 2014.
- [284] R. Thomas Collins, "Cardiovascular disease in Williams syndrome," *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 30, no. 5. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 609–615, 2018.
- [285] S. M. Yuan, "Congenital heart defects in Williams syndrome," *Turkish Journal of Pediatrics*, vol. 59, no. 3. Turkish Journal of Pediatrics, pp. 225–232, 2017.
- [286] R. T. Collins, "Clinical significance of prolonged QTc interval in Williams syndrome," *American Journal of Cardiology*, vol. 108, no. 3. Elsevier Inc., pp. 471–473, 01-Aug-2011.
- [287] R. T. Collins, P. F. Aziz, M. M. Gleason, P. B. Kaplan, and M. J. Shah, "Abnormalities of cardiac repolarization in williams syndrome," *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, no. 7, pp. 1029–1033, Oct. 2010.
- [288] C. J. Ellaway, G. Sholler, H. Leonard, and J. Christodoulou, "Prolonged QT interval in Rett syndrome," *Arch. Dis. Child.*, vol. 80, no. 5, pp. 470–472, 1999.
- [289] E. A. Sekul, J. P. Moak, R. J. Schultz, D. G. Glaze, J. K. Dunn, and A. K. Percy, "Electrocardiographic findings in Rett syndrome: An explanation for sudden death?," *J. Pediatr.*, vol. 125, no. 1, pp. 80–82, 1994.
- [290] F. Guideri, M. Acampa, G. Hayek, M. Zappella, and T. Di Perri, "Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death," *Neuropediatrics*, vol. 30, no. 3, pp. 146–148, 1999.
- [291] K. Titier *et al.*, "Atypical antipsychotics: From potassium channels to torsades de pointes and sudden death," *Drug Safety*, vol. 28, no. 1. Drug Saf, pp. 35–51, 2005.
- [292] S. Leucht *et al.*, "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis," *Lancet*, vol. 382, no. 9896, pp. 951–962, 2013.
- [293] S. R. Beach *et al.*, "QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update," *Psychosomatics*. 2018.
- [294] F. R. Girardin, M. Gex-Fabry, P. Berney, D. Shah, J. M. Gaspoz, and P. Dayer, "Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ecg screening outcome in psychiatry study," *Am. J. Psychiatry*, vol. 170, no. 12, pp. 1468–1476, Dec. 2013.
- [295] A. Ojero-Senard *et al.*, "A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 234, no. 20, pp. 3075–3081, Oct. 2017.
- [296] M. Sala *et al.*, "QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: A comparison of monotherapy versus polytherapy," *Ann. Gen. Psychiatry*, 2005.
- [297] N. Ansermot *et al.*, "Prevalence of ECG abnormalities and risk factors for QTc interval prolongation in hospitalized psychiatric patients," *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, vol. 9, p. 204512531989138, Jan. 2019.
- [298] K. E. Trinkle, R. Lee Page, H. Lien, K. Yamanouye, and J. E. Tisdale, "QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 29, no. 12, pp. 1719–1726, Dec. 2013.
- [299] M. B. S. Lonchamp, F. Gerber, J. Desmeules, J-M Aubry, M. Kosel, "TOP-ID: A Delphi technique guided development of a prescription and deprescription tool for adults with intellectual disabilities," *BMJ Open*, vol. 10, no. 11, 2020.
- [300] M.-A. Jutand *et al.*, "Echelle EDAAP 2: validation statistique d'une grille d'évaluation de l'expression de la douleur chez les adultes ou adolescents polyhandicapés," *Mot. Cérébrale Réadaptation, Neurol. du Développement*, vol. 29, no. 3, pp. 93–100, Sep. 2008.
- [301] J. Faria, J. Barbosa, R. Moreira, O. Queirós, F. Carvalho, and R. J. Dinis-Oliveira, "Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol," *European Journal of Pain (United Kingdom)*, vol. 22, no. 5. Blackwell Publishing Ltd, pp. 827–844, 01-May-2018.
- [302] M. J. Sateia, "International Classification of Sleep Disorders-Third Edition," *Chest*, vol. 146, no. 5, pp. 1387–1394, Nov. 2014.
- [303] Dr Marie-Jo Challamel, "Réseau lucioles - Agenda du sommeil," 2011. [Online]. Available: <https://www.reseau-lucioles.org/agenda-de-sommeil/>. [Accessed: 12-Jan-2018].
- [304] W. Braam, R. Didden, M. Smits, and L. Curfs, "Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 52, no. 3, pp. 256–264, Mar. 2008.
- [305] H. Niederhofer, W. Staffen, A. Mair, and K. Pittschliel, "Brief report: melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia.," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 33, no. 4, pp. 469–72, Aug. 2003.
- [306] S. G. Sajith and D. Clarke, "Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 51, no. 1, pp. 2–13, Jan. 2007.
- [307] W. Braam, M. G. Smits, R. Didden, H. Korzilius, I. M. Van Geijlswijk, and L. M. G. Curfs, "Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 51, no. 5, pp. 340–349, Apr. 2009.
- [308] "Food diary - Stanford Health Care," *Stanford Health Care*, 2012. [Online]. Available:

- <https://stanfordhealthcare.org/content/dam/SHC/for-patients-component/programs-services/clinical-nutrition-services/docs/pdf-foodiary.pdf>.
- [309] "Tableau des selles - Surrey Place Centre," 2013. [Online]. Available: [http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary Care/2Selles_tableau_de_suivi_mensuel.pdf](http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/2Selles_tableau_de_suivi_mensuel.pdf). [Accessed: 31-Jan-2018].
- [310] M. G. Aman, N. N. Singh, A. W. Stewart, and C. J. Field, "The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects," *Am. J. Ment. Defic.*, vol. 89, no. 5, pp. 485–91, Mar. 1985.
- [311] L. J-M., M. M., D. J-J., G. D., M. M., and F. G., "Analyse de 25 itinéraires de personnes en situation de handicap intellectuel sévère, ayant été accompagnées vers une réduction significative de troubles sévères du comportement," 2017.
- [312] J. R. Zarcone *et al.*, "Effects of Risperidone on Destructive Behavior of Persons With Developmental Disabilities: III. Functional Analysis," *Am. J. Ment. Retard.*, vol. 109, no. 4, p. 310, Jul. 2004.
- [313] S. Ruedrich, T. P. Swales, C. Fossaceca, J. Toliver, and A. Rutkowski, "Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review," *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 43, no. 2, pp. 105–111, Apr. 1999.
- [314] E. Hollander *et al.*, "Divalproex Sodium vs Placebo for the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders," *Neuropsychopharmacology*, vol. 35, pp. 990–998, 2009.
- [315] T. Kastner, R. Finesmith, and K. Walsh, "Long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation," *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993.
- [316] C. Andrade, "Valproate in pregnancy: Recent research and regulatory responses," *J. Clin. Psychiatry*, 2018.
- [317] Royal College of Psychiatrists, "Psychotropic drug prescribing for people with intellectual disability, mental health problems and/or behaviours that challenge: practice guidelines," 2016.
- [318] B. Hill-Taylor, I. Sketris, J. Hayden, S. Byrne, D. O'Sullivan, and R. Christie, "Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 38, no. 5, pp. 360–372, Oct. 2013.
- [319] A. Spinewine *et al.*, "Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?," *Lancet*, vol. 370, no. 9582, pp. 173–184, Jul. 2007.
- [320] M. N. O'Connor, P. Gallagher, and D. O'Mahony, "Inappropriate prescribing: Criteria, detection and prevention," *Drugs and Aging*, vol. 29, no. 6, pp. 437–452, 2012.
- [321] P. Gallagher, C. Ryan, S. Byrne, J. Kennedy, and D. O'Mahony, "STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation," *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 46, no. 2, pp. 72–83, Feb. 2008.
- [322] "MedStopper." [Online]. Available: <http://medstopper.com/>. [Accessed: 28-Feb-2018].

Annexe : TOP-ID (outil complet)

Outil de prescription et déprescription pour adultes atteints de déficience intellectuelle

Tool to Optimize Prescription for adults with Intellectual Disability (TOP-ID)

1. Introduction

Le but de cet outil est de systématiser et d'améliorer la prescription médicamenteuse chez les adultes atteints de déficience intellectuelle (DI). Il permet notamment :

- de proposer une prise en charge de quatre symptômes dans cette population,
- d'optimiser l'administration des traitements (efficacité et sécurité),
- de supprimer les traitements inadéquats
- et de documenter les traitements introduits, les traitements interrompus et les effets qu'ils ont eu sur les patients.

L'outil a été développé pour des médecins dans un contexte hospitalier.

Il s'agit d'un outil de rationalisation de la prescription et non de prise en charge globale du patient avec DI. Il ne décrit donc pas les mesures non-pharmacologiques à envisager, même si celles-ci sont toujours à privilégier, en particulier pour les troubles du comportement.

Cinq guides ont été développés : quatre guides de prescription (douleur, troubles du sommeil et troubles gastro-intestinaux et troubles du comportement) et un guide de déprescription. Ces domaines ont été sélectionnés pour leur pertinence pour la population concernée et sur la base d'une recherche de la littérature. L'élaboration de l'outil a commencé par un examen approfondi de la littérature. Les résultats ont ensuite été discutés au sein d'un petit groupe d'experts (psychiatre, psychologue, pharmacologue), qui a pris position sur ces données à partir de l'expérience clinique et de considérations pharmacologiques. Il a ensuite été validé par des experts francophones par le biais d'une méthode Delphi¹. Au sein d'une classe médicamenteuse et à efficacité égale, le choix des molécules s'est basé sur des arguments pharmacocinétiques et d'interactions médicamenteuses potentielles et sur la facilité d'administration.

Chaque guide de prescription est basé sur la structure suivante :

- Evaluation du symptôme,

- Examen ciblé afin d'identifier l'origine du symptôme,
- Traitement,
- Réévaluation du traitement,
- Annexes.

Les annexes sont basées sur la littérature scientifique et comprennent des informations sur les origines les plus fréquentes de ces symptômes, les éventuels médicaments pouvant les causer, des échelles et des tableaux d'évaluation ainsi que des informations sur les traitements.

Comment utiliser l'outil ?

- Les quatre guides de prescription sont à utiliser en cas de signe d'appels cliniques.
- Le guide de déprescription est une analyse systématique du traitement médicamenteux à effectuer sans signe d'appels, à l'entrée du patient puis une fois par semaine lors de l'hospitalisation (une à deux fois par an en ambulatoire).
- Documenter tous les traitements introduits, leur efficacité, leurs effets secondaires et pourquoi ils ont été continués ou interrompus.
- Quand un nouveau traitement est introduit, documenter la durée du traitement et les conditions de son arrêt et les expliquer au patient, à ses proches et aux soignants.
- Monitorer les effets secondaires régulièrement, selon la clinique. Ceci comprend la collecte d'informations de la part des membres de la famille, des soignants et du patient lui-même lorsque possible, ainsi que le recours à une checklist d'évaluation des effets secondaires (10). Concernant les interactions pharmacocinétiques, se référer au point (8).

2. Questionnaire général

Fiche générale du patient (à mettre à jour en cas de changements)

Une évaluation génétique a-t-elle été faite ? (si oui, résultat) :

Sévérité de la DI (légère, modérée, sévère) :

L'étiologie de la DI est-elle connue ? (si oui, décrire) :

Le patient présente-t-il un trouble du spectre autistique (TSA) ? :

Le patient a-t-il été des comorbidités psychiatriques (si oui, lesquelles) :

Le patient a-t-il des comorbidités somatiques (si oui, lesquelles) :

Facteurs de risque (tabac, alcool, ...) (si oui, décrire) :

Liens pour des recommandations par syndrome :

<http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>

<http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>

- Paralysie cérébrale²
- Troubles du Spectre Autistique³
- Syndrome de Down⁴⁻⁷

- Syndrome d'alcoolisation foétale^{8,9}
- Syndrome du X fragile^{10,11}
- Syndrome de Prader Willi^{12,13}
- Syndrome de Williams^{14,15}
- Syndrome de Rett¹⁶
- Syndrome 22q11.2¹⁷
- Syndrome de Smith-Magenis¹⁸
- Syndrome d'Angelman¹⁹

Y a-t-il eu des changements récents dans la vie du patient (répondre par oui ou non, et si oui, décrire)

Visite chez le médecin ou le dentiste (si oui date et raison de la visite) :

Facteurs de stress ou changements de vie (changement de personnel, problème avec l'entourage, ...) :

Nouveau problème de santé :

Nouveau comportement :

Modification du niveau d'activité :

Modification des habitudes de sommeil :

Modification des habitudes alimentaires :

Modification de la routine de selles :

3. Douleur

Toujours privilégier une auto-évaluation et utiliser l'algorithme « Patient communicant ».

En cas de difficulté ou d'impossibilité, expliquer pourquoi l'auto-évaluation ne peut être obtenue et se référer à l'algorithme « Patient non-communicant ».

Si l'auto-évaluation ne peut être obtenue, expliquer pourquoi :

1.1 Patient communicant :

1.1.1 Localiser la douleur et la reporter sur un schéma corporel **(1)**

1.1.2 Evaluer l'intensité de la douleur et la coter sur une échelle numérique (EN) **(2)**

1.1.3 Identification de l'origine de la douleur :

- Lister les conditions préexistantes du patient qui peuvent causer des douleurs
- Identifier une possible douleur neuropathique **(3)**
- Faire un examen médical ciblé **(6)**
- Envisager les examens complémentaires nécessaires
- Se demander s'il y a eu une intervention médicale douloureuse récemment
- Privilégier un traitement étiologique de la douleur

1.1.4 Traitement analgésique de la douleur adapté à l'intensité évaluée en 1.1.2 après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient **(7)**

1.1.5 Réévaluation régulière de l'efficacité du traitement sur la base de l'EN **(8)**

1.2 Patient non-communicant :

1.2.1 Evaluation de la douleur :

- a. Lister les comportements qui suggèrent une douleur **(4)**
- b. Utiliser l'échelle EDAAP pour évaluer la présence de douleur **(5)**
- c. Interroger les personnes connaissant bien le patient (famille, soignant) sur de possibles comportements qui pourraient indiquer la présence de douleur
- d. Documenter tous les résultats de l'évaluation comportementale du patient

1.2.2 Si les points a, b ou c suggèrent la présence de douleur, faire coter par 2 soignants connaissant bien le patient l'intensité de la douleur supposée sur une échelle numérique (EN). En cas de non concordance entre les évaluateurs (différence de plus de 30%), obtenir un consensus après discussion.

1.2.3 Identification de l'origine potentielle de douleur :

- Lister les conditions préexistantes du patient qui peuvent causer des douleurs, y compris les interventions médicales douloureuses
- Reporter la douleur sur un schéma corporel **(1)**
- Faire un examen médical adapté **(6)**
- Envisager les examens complémentaires nécessaires
- Privilégier un traitement étiologique de la douleur

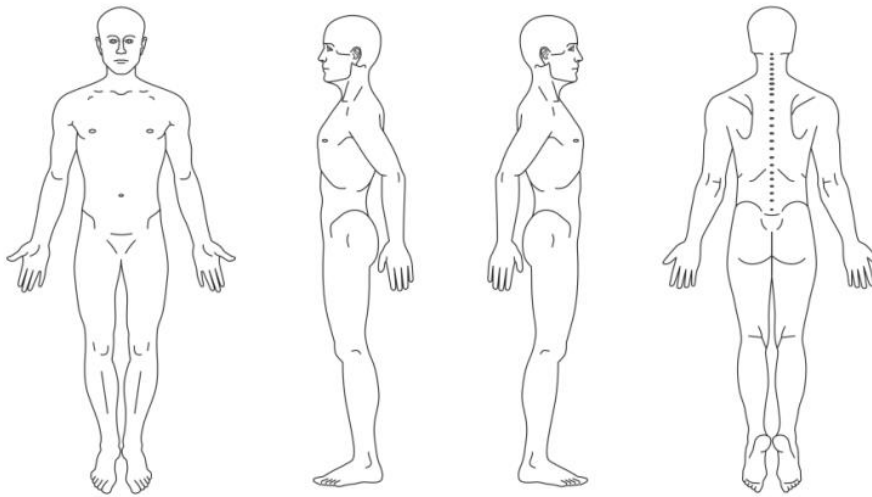
1.2.4 Tenter un traitement analgésique adapté à l'intensité de la douleur soupçonnée après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient **(7)**

1.2.5 Réévaluer régulièrement **(8)** en ayant recours à l'échelle d'hétéro-évaluation **(5)** et en faisant coter par 2 soignants l'EN. S'il y a eu une nouvelle intervention médicale douloureuse ou une nouvelle pathologie, ajuster le traitement en conséquence. En cas d'absence de changements 48h après le début du traitement, s'interroger sur la présence de douleur avant de passer au palier supérieur. ^{20,21}

Annexes

(1) Déterminer la localisation de la douleur

Demander au patient d'indiquer où se situe sa douleur sur le dessin. Attention à la droite et la gauche. Reporter la localisation de la douleur en hachurant la zone correspondante sur le schéma.



tiré de HUG réseau douleur²²

(2) EVALUER L'INTENSITÉ DE LA DOULEUR CHEZ UN PATIENT COMMUNICANT

Il existe 4 types d'échelles permettant d'évaluer l'intensité de la douleur chez le patient communicant. Les échelles utilisées en première intention sont l'échelle numérique (EN) et l'échelle visuelle analogique (EVA). L'échelle verbale est utilisée lorsque la compréhension des deux échelles citées précédemment est insuffisante. L'échelle faciale est utilisée lorsque la compréhension des trois échelles citées précédemment est insuffisante. Vérifier l'acuité visuelle et la compréhension de l'utilisation de l'échelle par le patient. Présenter horizontalement la règlette et demander au patient de déplacer le curseur (EN et EVA) au niveau de douleur correspondant ou d'indiquer le terme (pour l'échelle verbale) ou le visage (pour l'échelle faciale) correspondant. (tiré de HUG réseau douleur²²)

Quelle-que soit l'échelle, le résultat de l'évaluation sera transcrit en valeur numérique sur 10.

Echelle numérique :



Echelle visuelle analogique :

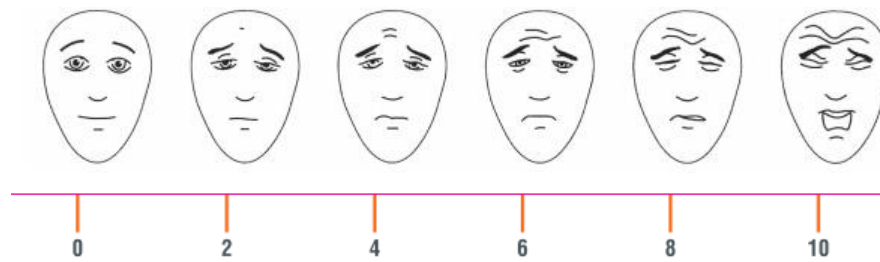


Echelle verbale :



Repérer le terme et le convertir dans sa cotation de 2 en 2, de 0 à 10.

Echelle faciale :



Repérer le visage choisi et le convertir dans la cotation de 2 en 2, de 0 à 10

(3) Identifier une douleur neuropathique²³

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

(4) Comportements pouvant indiquer la présence de douleur chez le patient déficient intellectuel

- Modification du comportement
- Moteur (moins de mouvements, évitement, protection, sensibilité au toucher, tension, rigidité, agitation)
- Facial (changement, creusement du sillon naso-labial, visage tendu, grimaces, regard fuyant)
- Social (moins d'interactions, perte d'intérêt, recherche de réconfort, irritabilité)
- Vocal (cris, grognements, gémissements, pleurs)
- Physiologiques (peuvent être liés au stress plutôt que directement à la douleur : respiration irrégulière, halètement, pâleur, rougeur, sudation, élévation de la tension artérielle, élévation du rythme cardiaque, urination, gonflement)
- Gémissements, cris ou pleurs lors de la manipulation
- Automutilation
- Agressivité
- Mouvements stéréotypés
- Troubles du sommeil
- Troubles de l'alimentation

24-29

Certains comportements pouvant être associés à la douleur chez le patient non-communicant peuvent être aussi présents lorsqu'il n'y a pas de douleur (gémissements, changements faciaux, etc.). L'observation d'un changement de comportement chez un patient non-communicant est plus fiable que de lister des comportements qui pourraient être associés à la douleur car les comportements sont souvent idiosyncratiques. De plus, les patients non-communicants peuvent être moins expressifs ce qui peut donner l'impression qu'ils ressentent moins la douleur.

(5) Echelle d'évaluation de la douleur chez le patient non-communicant

Utiliser l'EDAAP (Echelle d'évaluation de l'expression de la douleur chez l'adolescent ou adulte polyhandicapé)
30,31.

L'évaluation doit se faire en binôme de soignants dont un infirmier. Si une évaluation basale du patient non douloureux a été réalisée, l'échelle permettra de mesurer l'écart entre l'expression habituelle du patient et l'expression perturbée. Si l'évaluation basale n'a pas été obtenue, il est important de faire faire l'évaluation par du personnel qui connaît bien le patient en temps normal. Coter 0 en cas d'item inadapté. Le total est de 41 points. **La douleur est suspectée pour un total supérieur à 7.**

Item1 : Plaintes somatiques

Manifestations neurovégétatives : rougeur, pâleur, sueurs, nausées, vomissements, tremblements, hypotension, tachycardie, (augmentation du rythme respiratoire).

Item 2 : Positions antalgiques au repos

Attitude antalgique : position corporelle inhabituelle visant à éviter ou à soulager la douleur.

Item 3 : Troubles du sommeil

Lorsqu'un patient a un sommeil agité de façon habituelle (cela existe fréquemment), il faut coter sommeil habituel = 0. Ce n'est que lorsque le sommeil devient agité de manière ponctuelle que l'on cote sommeil agité = 1.

Item 5 : Tonus

Item 6 : Mimiques

Mimique douloureuse. Précision pour coter : lorsqu'un patient a un faciès inquiet de manière habituelle, il faut coter mimique habituelle = 0. Ce n'est que lorsque le faciès change et devient inquiet de manière ponctuelle et donc inhabituelle que l'on cote 1.

Item 7 : Expression du corps

Item 8 : Interaction lors des soins

Item 9 : Communication

La communication verbale est définie comme l'utilisation de quelques mots. La communication non verbale comprend le regard, les gestes, les mimiques, les émissions vocales, les mouvements et le toucher.

Item 10 : Vie sociale, intérêt pour l'environnement

Le terme de vie sociale, intérêt pour l'environnement ou relation au monde correspond à l'ensemble des réactions du patient à la présence des soignants lors des soins, des repas, des activités ainsi que lors des stimulations (visuelles, sonores, olfactives).

Item 11 : Troubles du comportement

Stéréotypies : actes automatiques, à visée d'auto-stimulation (stimulation de son corps par des mouvements, balancement...). Ces actes peuvent varier en intensité, de gestes ludiques et stimulants à des actes autodestructeurs.



**EVALUATION DE L'EXPRESSION DE LA DOULEUR
CHEZ L'ADOLESCENT OU ADULTE POLYHANDICAPE**

NOM :
Prénom :
Unité :

Date :
Heures

RETENTISSEMENT SOMATIQUE		Heures		
PLAINTES SOMATIQUES	1. Emissions vocales (langage rudimentaire) et/ou pleurs et/ou cris : Em. Voc. et/ou pleurs et/ou cris habituels ou absence habituelle...	0	0	0
	Em. Voc. et/ou pleurs et/ou cris habituels intensifiés ou apparition de pleurs et/ou cris...	1	1	1
	Em. Voc. et/ou pleurs et/ou cris provoqués par les manipulations...	2	2	2
	Em. Voc. et/ou pleurs et/ou cris spontanés tout à fait inhabituels...	3	3	3
	Em. Voc. et/ou mêmes signes avec manifestations neurovégétatives...	4	4	4
POSITIONS ANTALGIQUES AU REPOS	2. Attitude antalgique : pas d'attitude antalgique	0	0	0
	Recherche d'une position antalgique	1	1	1
	Attitude antalgique spontanée	2	2	2
	Attitude antalgique déterminée par le soignant	3	3	3
	Obnubilé(e) par sa douleur	4	4	4
IDENTIFICATION DES ZONES DOULOUREUSES	3. Zone douloureuse : Aucune zone douloureuse	0	0	0
	Zone sensible localisée lors des soins (visage, pieds, mains, ventre...), nommer :	1	1	1
	Zone douloureuse révélée par la palpation	2	2	2
	Zone douloureuse révélée dès l'inspection lors de l'examen	3	3	3
	Zone douloureuse désignée de façon spontanée	4	4	4
Examen impossible du fait de la douleur	5	5	5	
SOMMEIL	4. Troubles du sommeil : Sommeil habituel	0	0	0
	Sommeil agité	1	1	1
	Insomnies (troubles de l'endormissement ou réveil nocturne)	2	2	2
	perte totale du cycle nyctéméral (déséquilibre du cycle veille/sommeil)	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR ET CORPOREL				
TONUS	5. Tonus : Tonus normal, hypotonique, hypertonique	0	0	0
	Accentuation du tonus lors des manipulations ou gestes potentiellement douloureux	1	1	1
	Accentuation spontanée du tonus au repos	2	2	2
	Mêmes signes que 3 avec mimique douloureuse	3	3	3
	Mêmes signes que 2 avec cris et pleurs	4	4	4
MIMIQUE	6. Mimique douloureuse, expression du visage traduisant la douleur : Peu de capacité d'expression par les mimiques de manière habituelle	0	0	0
	Faciès détendu ou faciès inquiet habituel	0	0	0
	Faciès inquiet inhabituel	1	1	1
	Mimique douloureuse lors des manipulations	2	2	2
	Mimique douloureuse spontanée	3	3	3
Même signe que 1 - 2 - 3 accompagné de manifestations neurovégétatives	4	4	4	

RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR ET CORPOREL (suite)		Date :		
		Heures		
EXPRESSION DU CORPS	7. Observation des mouvements spontanés (volontaires ou non, coordonnés ou non) :			
	Capacité à s'exprimer et/ou agir par le corps de manière habituelle	0	0	0
	Peu de capacité à s'exprimer et/ou à agir de manière habituelle	0	0	0
	Mouvements stéréotypés ou hyperactivité (si possibilité motrice)	0	0	0
	Recrudescence de mouvements spontanés	1	1	1
	Etat d'agitation inhabituel ou prostration	2	2	2
	Mêmes signes que 1 ou 2 avec mimique douloureuse	3	3	3
Mêmes signes que 1 - 2 ou 3 avec cris et pleurs	4	4	4	
INTERACTION LORS DES SOINS	8. Capacité à interagir avec le soignant, modes relationnels :			
	Acceptation du contact ou aide partielle lors des soins (habillage, transfert...)	0	0	0
	Réaction d'appréhension habituelle au toucher	0	0	0
	Réaction d'appréhension inhabituelle au toucher	1	1	1
	Réaction d'opposition ou de retrait	2	2	2
Réaction de repli	3	3	3	
COMMUNICATION	9. Communication verbale ou non verbale :			
	Peu de capacités d'expression de la communication	0	0	0
	Capacité d'expression de la communication	0	0	0
	Demandes intensifiées : attire l'attention de façon inhabituelle	1	1	1
	Difficultés temporaires pour établir une communication	2	2	2
Refus hostile de toute communication	3	3	3	
VIE SOCIALE INTERÊT POUR L'ENVIRONNEMENT	10. Relation au monde :			
	Intérêt pour l'environnement limité à ses préoccupations habituelles	0	0	0
	S'intéresse peu à l'environnement	0	0	0
	S'intéresse et cherche à contrôler l'environnement	0	0	0
	Baisse de l'intérêt, doit être sollicité(e)	1	1	1
	Réaction d'appréhension aux stimuli sonores (bruits) et visuels (lumière)	2	2	2
Désintérêt total pour l'environnement	3	3	3	
TROUBLES DU COMPORTEMENT	11. Comportement et personnalité :			
	Personnalité harmonieuse = stabilité émotionnelle	0	0	0
	Déstabilisation (cris, fuite, évitement, stéréotypie, auto ou hétéro-agression) passagère	1	1	1
	Déstabilisation durable (cris, fuite, évitement, stéréotypie, auto ou hétéro-agression)	2	2	2
	Réaction de panique (hurlements, réactions neuro-végétatives)	3	3	3
Actes d'automutilation	4	4	4	
TOTAL				

Signature de l'IDE :

Ce à quoi il faut faire attention lorsque l'on évalue la douleur chez un patient DI non-communicant:

- Les scores des échelles d'évaluation comportementale de la douleur ne reflètent pas l'intensité de la douleur ressentie par le patient.
- Faire attention à ce que le patient soit capable de répondre à toutes les catégories de la liste des comportements (ex: patient paralysé ou sédaté ne pourra pas être évalué sur les comportements moteurs).

- Les indicateurs physiologiques peuvent être des symptômes de détresse mais pas forcément de douleur. A l'inverse, l'absence d'augmentation des signes vitaux n'est pas forcément associée à une absence de douleur.

20,21,25,29,32

(6) Effectuer un examen médical ciblé sur l'origine présumée de la douleur

Examen somatique:

Certaines pathologies sont plus fréquentes chez les patients DI et requièrent un examen médical spécifique. Les causes de douleurs spécifiques à certains syndromes sont listées ci-dessous. La liste (non exhaustive) des syndromes provient de la recherche de la littérature et correspond aux syndromes les plus étudiés dans le cadre de la DI. Pour des informations sur d'autres syndromes génétiques, voir

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

Causes de douleurs fréquentes chez les personnes atteintes de déficience intellectuelle par syndrome :

Toutes origines confondues: ^{28,33-37}

- interventions médicales douloureuses
- symptômes gastro-intestinaux (reflux, constipation)
- douleurs musculo-squelettiques (scoliose, malformations, ostéoporose, arthrose)
- douleurs buccodentaires (signes de bruxisme)
- céphalées
- symptômes ORL
- infections urinaires
- douleurs menstruelles

Syndrome de Down: ^{6,33,34,38-42}

- pathologies musculo-squelettiques (compressions de la moelle épinière, subluxation antlatoaxiale)
- symptômes gastro-intestinaux (atrésie gastro-intestinale, maladie cœliaque)
- douleurs bucco-dentaires (maladie parodontale)
- douleurs potentiellement liées aux malformations associées au syndrome
- eczéma

Troubles du spectre autistique ^{34,43,44}

- symptômes gastro-intestinaux (reflux, constipation)
- pathologies spécifiques à un syndrome associé (ex : syndrome de Down, X fragile, Prader Willi etc.)

Infirmité motrice cérébrale (IMC) ^{33,34,38,45}

- pathologies musculo-squelettiques (arthrose, scoliose contractures, spasticité, malformations, faiblesse, subluxation de la hanche)
- symptômes gastro-intestinaux (reflux, constipation)

Syndrome de Prader Willi: ^{33,38,46,47}

- pathologies musculo-squelettiques (scoliose, ostéoporose, dysplasie de la hanche)
- excoriation
- anomalies dentaires

Syndrome de l'X fragile: ^{38,48,49}

- pathologies musculo-squelettiques (scoliose, laxité excessive des articulations, chez les femmes: neuropathie, douleurs musculaires chroniques due à fibromyalgie)

Syndrome de Williams.^{33,38,50}

- pathologies musculo-squelettiques (synostose radio-ulnaire, kyphose, lordose, scoliose)

Douleurs neuropathiques :

Si nécessaire, rechercher un signe d'appel d'une douleur neuropathique tel que l'hypoesthésie, l'hyperesthésie ou l'allodynie sur un territoire nerveux (voir annexe (3)):

- diminution de la sensibilité tactile (test du pique – touche)
- diminution de la sensibilité thermique (test avec de l'éther pour la sensibilité au froid).

Examen mental :

Les symptômes de douleurs et de détresse émotionnelle peuvent être difficiles à différencier, en particulier chez le patient DI. De plus, la douleur chronique peut mener à une dépression et à de l'anxiété et la dépression peut être associée à des symptômes douloureux. Il est donc important de faire un status psychiatrique chez un patient DI qui présente des douleurs sans forcément de cause apparente.⁵¹⁻⁵³

(7) Traitements médicamenteux adaptés à l'intensité de la douleur évaluée ou soupçonnée

Voir contre-indications, effets secondaires et interactions des différents traitements antalgiques (9)

- Si EN = 0, réévaluer
 - 1er palier : EN 2-4 (douleurs faibles) :
 - paracétamol 1g toutes les 6h
 - si suspicion de syndrome inflammatoire : ibuprofène 400-600mg aux 6-8h, sauf si contre-indications :
 - âge > 65ans + antécédent d'ulcère peptique + traitement concomitant d'anticoagulants, d'antiplaquettaires ou de glucocorticoïdes
 - ou insuffisance rénale
 - ou prise de lithium
- Si patient allergique, recourir à un autre AINS.

Si deux facteurs de risque sont présents (âge > 65ans ; antécédent d'ulcère peptique ; traitement concomitant d'anticoagulants, d'antiplaquettaires ou de glucocorticoïdes), prévention par IPP.

- 2ème palier : 4 < EN < 6 (douleurs faibles à modérées) ou réponse insatisfaisante au premier palier ou contre-indications au premier palier : opioïdes faibles
 - Si le patient ne prend pas de médicament inhibiteur du CYP2D6 ET n'est pas à risque d'une interaction sérotoninergique: tramadol (25-50mg aux 4 à 6 heures)
 - Si le patient prend un inhibiteur du CYP2D6 OU est à risque d'une interaction sérotoninergique: tapentadol (50mg aux 4 à 6 heures) ou passer au 3^{ème} palier
- 3ème palier : EN > 6 (douleurs modérées à très fortes) ou réponse insatisfaisante au 2ème palier : opioïdes forts
 - morphine (5-10mg aux 4 heures) (associer systématiquement un traitement laxatif)

- Douleurs persistantes au 3^e palier : titration : augmenter les doses quotidiennes de l'opioïde toutes les 12 à 72 heures, sur la base des réserves utilisées ou par palier de 20 à 30%, jusqu'à obtention du soulagement escompté et augmenter la posologie des réserves de manière similaire. Pendant cette phase, on utilise une forme galénique de brève durée d'action; une fois obtenu l'effet recherché, il est possible de passer à une forme à libération prolongée.

Traitement de la douleur neuropathique ou d'une composante neuropathique:

Traitement systémique :

Discuter avec un spécialiste de l'introduction de prégabaline ou de duloxétine selon les comorbidités et co-médications. Une composante neuropathique ne nécessite jamais une introduction dans l'urgence.

Traitement topique :

Lidocaïne transdermique 5% : en particulier en cas d'allodynie. Dose initiale : 1 patch sur 12h ; dose maximale : 3 patchs sur 12h

Traitements non-médicamenteux (en complément au traitement médicamenteux) :

- Thérapies physiques et de réadaptation (physiothérapie)
- Approche psychologique (relaxation, hypnose, thérapie cognitivo-comportementale)

(8) Réévaluer l'efficacité du traitement

Paracétamol :

Réévaluer 60 minutes après chaque prise. Viser une diminution d'au moins 1/3 de la valeur de base de l'EN.

Après 24-48h, si EN \geq 60% de la valeur initiale, passer au pallier 2 et réévaluer après 48h.

Ibuprofène :

Réévaluer 60 minutes après chaque prise. Viser une diminution d'au moins 1/3 de la valeur de base.

Après 24-48h, si EN \geq 60% de la valeur initiale, passer au pallier 2 et réévaluer après 48h.

Opioides :

Tramadol, tapentadol :

Réévaluer 60 minutes après chaque prise. Viser au moins 1/3 de diminution de la valeur initiale.

Après 48h, si EN \geq 60% de la valeur initiale, augmenter la dose unitaire à 100 mg et réévaluer après 48h.

Après 48h, si EN \geq 60% de la valeur initiale, passer au pallier 3 et réévaluer après 48h.

Morphine :

po : Réévaluer 60 minutes après chaque prise. Viser au moins 1/3 de diminution de la valeur initiale.

IV/Scut : Réévaluer 30 minutes après chaque prise. Viser au moins 1/3 de diminution de la valeur initiale.

Après 12h : si EN \geq 60% de la valeur initiale, titrer par pallier correspondant à 30% de la dose journalière.

Réévaluer après 48h.

Si le patient ne répond pas au traitement antalgique, il faut envisager la possibilité d'une douleur neuropathique (**3**). Si une douleur neuropathique n'a pas été identifiée, rechercher une autre explication aux comportements du patient.

(9) Effets secondaires, contre-indications et interactions des traitements antalgiques⁵⁴

Paracétamol

Effets secondaires :

Bien toléré aux doses thérapeutiques. Risque d'hépatotoxicité augmentant avec la dose. Ne pas dépasser 3g/j.

Contre-indications :

Pathologies hépatiques

Malnutrition

Consommation abusive d'alcool

Prise de médicaments inducteurs des cytochromes P450.

Interactions :

Alcool

Inducteurs des CYP450

Attention au risque de surdosage si utilisation de médicaments combinant le paracétamol à un autre antalgique (Co-Dafalgan® ou Zaldiar® préparations antigrippales, par exemple)

Surveillance :

Aucune systématique.

Ibuprofène

Effets secondaires :

Toxicité gastrique (dyspepsie, érosions, ulcères)

Insuffisance rénale

Augmentation du risque de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire

Rétention hydrosodée et hypertension, risque de décompensation cardiaque chez les patients connus pour une cardiopathie

Réactions allergiques et pseudo-allergiques

Contre-indications :

Gastrite ou ulcère gastro-intestinal

Insuffisance rénale modérée à sévère

Asthme

Interactions :

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques : risque de majoration de l'insuffisance rénale

Lithium : augmentation du risque de toxicité du lithium

Aspirine et anticoagulant : augmentation du risque de saignement.

Surveillance :

Fonction rénale, (1 à 2 fois par mois selon les facteurs de risque) en particulier chez les patients âgés, déshydratés, sous diurétiques, sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Opiïdes faibles (tramadol, tapentadol)

Effets secondaires :

Somnolence/sédation

Constipation

Nausées et vomissements

Rétention urinaire

Abaissement du seuil épileptogène

Risque de syndrome sérotoninergique avec le tramadol

Contre-indications :

Epilepsie non traitée

Interactions :

Tramadol : médicaments inhibiteurs du CYP2D6 : bloquent la formation du métabolite opioïde, diminution de l'effet antalgique et augmentation du risque de syndrome sérotoninergique

Antidépresseurs : ISRS et venlafaxine en particulier : risque de syndrome sérotoninergique avec le tramadol

Antipsychotiques : augmentation de la constipation

Sédatifs/anxiolytiques/ Dépresseurs du SNC : augmentation de la sédation, dépression respiratoire

Surveillance :

Transit intestinal : co-prescrire un laxatif stimulant ou osmotique en réserve ou en systématique (NB : mucilages contrindiqués)

Nausées/ vomissement : co-prescrire un anti-émétique

Opiïdes forts (morphine)

Effets secondaires :

Somnolence/sédation

Confusion

Hallucinations (surdosage)

Constipation

Nausées et vomissements

Rétention urinaire

Contre-indications :

Aucune systématique

Interactions :

Dépresseurs du SNC/sédatifs- anxiolytiques : augmentation de la sédation, dépression respiratoire

Antipsychotiques : augmentation de la constipation

Surveillance :

Transit intestinal : co-prescrire un laxatif stimulant ou osmotique en réserve ou en systématique (NB : mucilages contrindiqués)

Nausées/ vomissement : co-prescrire un antiémétique

Duloxétine

Effets secondaires :

Nausées/vomissements

Somnolence

Contre-indications :

Aucune systématique. Discuter de l'introduction avec un spécialiste.

Interactions :

Tramadol (risque de syndrome sérotoninergique)

Goudron du tabac : induction du CYP1A2

Surveillance :

Aucune systématique. Discuter de l'introduction avec un spécialiste

Anticonvulsivants (Prégabaline)

Effets secondaires :

Somnolence / Sédation

Oedèmes périphériques

Prise de poids

Contre-indications :

Aucune systématique. Discuter de l'introduction avec un spécialiste

Interactions :

Dépresseurs du SNC/sédatifs-anxiolytiques : augmentation de la sédation, dépression respiratoire

Surveillance :

Aucune systématique. Discuter de l'introduction avec un spécialiste

Lidocaïne topique

Effets secondaires :

Œdème, érythème, prurit, sensations de brûlures au site de traitement

Contre-indications :

Ne pas appliquer sur une peau lésée (dermatite, ulcère)

Interactions :

Aucune, vu l'action topique

Surveillance :

Surveillance cutanée

4. Troubles du sommeil

1. Caractériser le trouble du sommeil du patient **(1)**
2. Identifier l'origine du trouble du sommeil :
 - Identifier d'éventuels changements de vie qui pourraient expliquer un trouble du sommeil transitoire.
 - Identifier le/les traitements pharmacologiques qui pourraient causer des troubles du sommeil **(2)**. Réévaluer la nécessité ou la posologie des traitements concernés.
 - Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer un trouble du sommeil et faire un examen médical ciblé **(3)**.
 - Remplir un journal du sommeil **(4)**.
 - Privilégier un traitement étiologique.
3. Traiter le trouble du sommeil après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient **(5)**.
4. Réévaluer le sommeil régulièrement à l'aide d'un journal du sommeil **(4)** pendant la période de traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes puis tous les 6 mois.

Annexes

(1) Caractérisation du trouble du sommeil^{55,56}

Type de trouble du sommeil	Cocher le(s) trouble(s) correspondant(s)	Description du trouble si nécessaire	Date de l'apparition du trouble
Insomnie			
- Insomnie transitoire (apparition récente)			
- Insomnie chronique			
- trouble de l'endormissement			
- trouble de maintien du sommeil			
- réveil précoce			
- trouble du rythme circadien			
Somnolence diurne			
- difficulté à se réveiller le matin			
- siestes fréquentes			
- somnolence			
Trouble respiratoire nocturne			
- ronflements			
- apnées			

- difficultés à respirer			
Trouble moteur nocturne			
- jambes sans repos			
- mouvements rythmiques des membres			
- crampes			
- bruxisme			
Comportement moteur nocturne inhabituel			
- somnambulisme			
- cris			
- paralysies			
- cauchemars			
- énurésie			
Autre (décrire)			

(2) Médicaments pouvant causer ou exacerber des troubles du sommeil

Insomnies

- Stimulants (ex : caféine, amphétamines, métylphenidate) ⁵⁷⁻⁵⁹
- Antidépresseurs sérotoninergiques, dopaminergiques
- Corticostéroïdes
- Quinolones
- Médicaments pour les maladies cardiovasculaire (ex : bêtabloquants, agoniste alpha adrénérique, diurétiques) ³¹

Syndrome des jambes sans repos ⁶⁰⁻⁶²

- Sevrage d'opioïdes
- Antihistaminiques
- Antiémétiques
- Antipsychotiques
- Certains antidépresseurs (le bupropion semble être l'antidépresseur qui cause le moins de syndrome des jambes sans repos)

Parasomnies

- Certains antidépresseurs
- Hypnotiques (en particulier le zolpidem)

Troubles respiratoires du sommeil

- Benzodiazépines
- Opiacés
- Antipsychotiques

Somnolence diurne

- Médicaments sédatifs (ex : certains antipsychotiques ou antidépresseurs)

(3) Examen médical ciblé

1. Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer un trouble du sommeil. Les personnes DI sont plus sujettes aux troubles du sommeil, qu'ils soient primaires ou secondaires, en particulier les insomnies, les troubles du rythme circadien, le bruxisme et la somnolence diurne. Certains syndromes sont souvent décrits dans la littérature comme étant associés à des troubles du sommeil. Ci-dessous, la liste des conditions spécifiques à certains syndromes qui peuvent causer un trouble du sommeil secondaire⁶³. La liste (non exhaustive) des syndromes provient de la recherche de la littérature et correspond aux syndromes les plus étudiés dans le cadre de la DI.

- **Non-syndromique** : affections douloureuses (ex : troubles musculo-squelettiques ou maladie de la peau), épilepsie, SAOS, hypoventilation, problèmes cardiaques et respiratoires, reflux gastro-œsophagien, troubles psychiatriques (particulièrement l'anxiété, les troubles de l'humeur et l'hyperactivité)
- **TSA**: hyperexcitation, hypersensibilité (ex : bruits, lumière, températures, autostimulation...), syndrome des jambes sans repos ⁶³⁻⁶⁷
- **Syndrome de Prader Willi**: SAOS, dysfonctionnement hypocrétinergique, hypotonie, hypoventilation, obésité, hypersomnie, narcolepsie ⁶⁸⁻⁷⁵
- **IMC**: SAOS, épilepsie nocturne, spasticité, difficultés à changer de position, reflux gastro-œsophagien, perte visuelle ⁷⁶⁻⁸⁰
- **Syndrome de Down**: SAOS, hypotonie, hypothyroïdisme, troubles cardio-respiratoires, pertes auditive et visuelle, reflux gastro-œsophagien, démence précoce ^{57,64,89-93,81-88}

Pour des informations sur d'autres syndromes génétiques, voir :

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

2. Etablir un journal du sommeil (sur 7 à 10 jours) (4)
3. Faire un examen psychiatrique du patient afin de détecter un éventuel trouble de l'humeur, une anxiété ou une hyperactivité qui pourraient être à l'origine du trouble du sommeil.
4. En cas d'agitation des jambes (en soirée et la nuit), mesurer le taux sérique de ferritine.
5. En cas de trouble respiratoire du sommeil, mesurer la concentration en oxygène à l'aide d'un oxymètre.
6. Demander une consultation spécialisée en cas de :
 - trouble respiratoire du sommeil après une mesure préalable de l'oxymétrie (bilan pulmonaire),
 - suspicion d'apnée du sommeil. Evaluer systématiquement si le patient présente un syndrome de Down, de Prader-Willi ou une IMC. Les symptômes du SAOS sont des ronflements, des étouffements, de l'apnée ou des pauses de respiration lors du sommeil, une fragmentation du sommeil, des positions de sommeil inhabituelles, l'énurésie, de l'agitation et de la somnolence diurne^{84,94},
 - agitation motrice nocturne et de soupçon d'un syndrome des jambes sans repos si le taux de ferritine est dans la norme,
 - besoin de recourir à des examens complémentaires adaptés (actigraphie ou polysomnographie).

(4) Journal du sommeil

Le journal du sommeil⁹⁵ permet, entre autres, de distinguer une insomnie d'un trouble du cycle circadien et d'évaluer l'efficacité d'un traitement.

Hachurer le temps de sommeil (siestes comprises) et indiquer la présence des éléments suivants dans le tableau ci-dessous :

- Coucher : ↓
- Lever : ↑
- Griser les cases de sommeil
- Comportement inhabituel/trouble du comportement (décrire le comportement dans le tableau des observations) : C

Heures	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Jour 1																										
Jour 2																										
Jour 3																										
Jour 4																										
Jour 5																										
Jour 6																										
Jour 7																										

Observations particulières :

Jour	Conditions de pré-couchage	Réveil agité (oui/non)	Somnolence diurne	Positions de sommeil inhabituelles (oui/non)	Sommeil agité (oui/non)	Mouvements périodiques des membres (oui/non)	Sueurs nocturnes (oui/non)	Pauses apnéiques (oui/non)	Changements dans le comportement (si oui, lesquels et à quel moment de la journée)	Rythme alimentaire anormal (si oui, décrire)	Médicaments à effet sédatif (si oui lesquels et à quelle heure)	Médicaments à effet stimulant (si oui lesquels et à quelle heure)	Autre (décrire)
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													

Le journal du sommeil est adapté du Réseau Lucioles⁹⁵, du Réseau Morphée⁹⁶, de la Haute Autorité de Santé⁹⁷ et du Surrey Place Centre⁹⁸.

(5) Traitements des troubles du sommeil

1. Privilégier un traitement étiologique si une cause secondaire a été identifiée.
 - Traitement du SAOS: consulter un spécialiste
 - Traitement du syndrome des jambes sans repos :
 - supplémentation en fer si indiquée par la mesure du taux sérique de ferritine
 - sinon prégabaline
2. En cas d'insomnie, privilégier une intervention comportementale ainsi qu'une bonne hygiène du sommeil
 - activités et stimulations durant la journée
 - rythmes alimentaires réguliers
 - éviter l'administration de sédatifs et les siestes durant la journée
 - routine de pré-couchage

- heures de couchers régulières et adaptées
 - environnement calme
 - relaxation
3. En cas de trouble du rythme circadien, envisager une luminothérapie.
 4. Si nécessaire, adapter l'heure d'administration des traitements du patient en fonction de ses troubles du sommeil et en prenant en compte leur demi-vie (ex : traitement sédatif au coucher, traitement stimulant au réveil)
 5. En cas de somnolence diurne, vérifier que celle-ci n'est pas causée par un autre traitement. Si oui, réévaluer l'utilité, la posologie et l'heure d'administration de ce traitement.
 6. En cas d'insomnie chronique :
Administrar un traitement pharmacologique seulement :
 - Si l'insomnie persiste après les interventions comportementales,
 - Après consultation avec un psychiatre ayant une expertise dans le domaine de la DI
 Si un traitement pharmacologique est nécessaire, envisager la mélatonine retard (2mg/jour 1h avant le coucher ; viser 21h ou 22h selon les habitudes du patient ; si nécessaire, la posologie peut être augmentée jusqu'à 6mg/jour)⁹⁹⁻¹⁰²
 7. En cas d'insomnie transitoire (dans le cas d'un changement de vie par exemple)
 - 7 jours de zolpidem (10 mg le soir) ou oxazépam (15mg le soir) (contreindiqués en cas de trouble respiratoire du sommeil)
 En cas d'insomnie liée à un trouble dépressif ou à de l'anxiété, administrer un antidépresseur sédatif :
 - mirtazapine en premier choix, 15 mg le soir, réévaluer à 7 jours
 - ou trazodone 25 à 50 mg le soir

Voir les effets secondaires, contre-indications, interactions et surveillances pour chaque traitement dans l'annexe (7).

(6) Réévaluation du traitement

Traitement de l'insomnie transitoire : réévaluation après 7 et 15 jours.

Traitement de l'insomnie liée à un trouble dépressif ou anxieux : réévaluation après 2 à 4 semaines de traitement.

Lors de traitement avec les antidépresseurs, en particulier sur une période prolongée, une diminution graduelle du dosage est recommandée lors de l'arrêt du traitement afin de minimiser le risque de symptômes de sevrage (nausée, céphalée, malaise).

(7) Effets secondaires, contre-indications, interactions et surveillance⁵⁴

Mélatonine

Effets secondaires :

Bien tolérée aux doses thérapeutiques.

Contre-indications :

Aucune spécifique.

Interactions :

Le métabolisme de la mélatonine est principalement médié par les enzymes du CYP1A. Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A sont possible.

- Les inhibiteurs des CYP1A1 et CYP1A2 vont augmenter la concentration de mélatonine
- Les inducteurs des CYP1A1 et CYP1A2 vont diminuer la concentration de la mélatonine

Surveillance :

Aucune systématique.

Zolpidem

Effets secondaires :

Hallucinations, agitation, cauchemars, somnolence diurne, fatigue, troubles cognitifs tels qu'amnésie antérograde

Contre-indications :

SAOS, insuffisance respiratoire sévère et/ou aiguë, myasthénie grave, insuffisance hépatique sévère, intolérance au lactose

Interactions :

- Les dépresseurs du SNC (benzodiazépines, opioïdes, alcool, antipsychotiques, hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), analgésiques narcotiques, antiépileptiques, anesthésiques, antihistaminiques H1 sédatifs.) augmentent le risque de dépression respiratoire.
- Les inhibiteurs du CYP450 peuvent augmenter l'activité de zolpidem.

Surveillance :

Surveillance régulière si le patient présente une insuffisance hépatique ou une insuffisance respiratoire préexistantes ou une comédication sédative.

Oxazépan

Effets secondaires :

Sédation, somnolence, confusion, vertiges, asthénie, dépression respiratoire

Contre-indications :

Myasthénie grave, insuffisance respiratoire sévère, SAOS, ataxie spino-cérébelleuse.

Interactions :

- Les dépresseurs du SNC (benzodiazépines, opioïdes, alcool, antipsychotiques, hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), analgésiques narcotiques, antiépileptiques, anesthésiques, antihistaminiques H1 sédatifs) augmentent le risque de dépression respiratoire

Surveillance :

Surveillance régulière si le patient présente une insuffisance hépatique ou une insuffisance respiratoire préexistantes ou une comédication sédative.

Trazodone

Effets secondaires :

Somnolence

Contre-indications :

Intolérance au lactose

Interactions :

- Les sérotoninergiques (augmentent le risque de syndrome sérotoninergique)
- Les médicaments allongeant l'intervalle QT
- Les inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 (augmentent/diminuent la concentration de trazodone)

Surveillance :

Les patients traités avec des antidépresseurs sérotoninergiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les signes d'une imprégnation sérotoninergique, inquiétude, agitation psychomotrice.

Mirtazapine

Effets secondaires :

Prise de poids, somnolence

Contre-indications :

Aucune spécifique

Interactions :

- Les sérotoninergiques (augmentent le risque de syndrome sérotoninergique)
- Les inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 (augmentent/diminuent la concentration de mirtazapine)

Surveillance :

Les patients traités avec des antidépresseurs sérotoninergiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les signes d'une imprégnation sérotoninergique, irritabilité, agitation psychomotrice.

Prégabaline

Effets secondaires :

Œdèmes périphériques, prise de poids

Contre-indications :

Aucune systématique.

Interactions :

Dépresseurs du SNC/sédatifs-anxiolytiques : augmentation de la sédation, dépression respiratoire

Surveillance :

Aucune systématique.

5. Troubles gastro-intestinaux

- Si le patient est constipé (= moins de 3 selles par semaine) : ¹⁰³⁻¹⁰⁸
 1. Identifier l'origine de la constipation :
 - Identifier le/les traitements pharmacologiques qui pourraient causer une constipation **(1)**. Réévaluer la nécessité ou la posologie des traitements concernés.
 - Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer une constipation et faire un examen médical ciblé **(2)**
 - Remplir le tableau d'alimentation **(3)**
 - Remplir le tableau des selles **(4)**
 - Privilégier un traitement étiologique.
 2. Traiter la constipation après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient **(5)**
 3. Réévaluer l'efficacité du traitement **(6)**
- Si le patient présente des régurgitations, des nausées ou des vomissements : ^{109,110}
 1. Identifier l'origine des régurgitations, des nausées ou des vomissements :
 - Identifier le/les traitements pharmacologiques qui pourraient causer du reflux, des régurgitations, des nausées, des vomissements ou une dysphagie **(1)**. Réévaluer la nécessité ou la posologie des traitements concernés.
 - Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer du reflux gastro-œsophagien, des régurgitations ou des vomissements et faire un examen médical ciblé **(2)**
 - Remplir tableau d'alimentation **(3)**

- Privilégier un traitement étiologique.
 - 2. Traiter les régurgitations, les nausées ou les vomissements après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient **(5)**
 - 3. Réévaluer l'efficacité du traitement **(6)**
- Si le patient présente **des diarrhées**: ^{111,112}
 1. Identifier l'origine des diarrhées :
 - Identifier le/les traitements pharmacologiques qui pourraient causer des diarrhées **(1)**. Réévaluer la nécessité ou la posologie des traitements concernés.
 - Lister les conditions préexistantes du patient pouvant causer des diarrhées et faire un examen médical ciblé **(2)**
 - Remplir tableau d'alimentation **(3)**
 - Remplir tableau des selles **(4)**
 - Privilégier un traitement étiologique.
 2. Traiter les diarrhées après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient **(5)**
 3. Réévaluer l'efficacité du traitement **(6)**

Annexes

- (1) Médicaments pouvant causer des troubles gastro-intestinaux

Principaux médicaments entraînant une constipation:

- Antipsychotiques
- Antidépresseurs
- Anticholinergiques
- Antihistaminiques sédatifs
- Antiépileptiques
- Antispasmodiques
- Opioïdes
- IPP
- Anticalciques
- Diurétiques
- Supplément de fer

Principaux médicaments entraînant un reflux gastro-œsophagien et des vomissements:

- AINS
- Opioïdes
- Lithium
- Agonistes dopaminergique
- Laxatifs

Principaux médicaments entraînant des diarrhées :

- Laxatifs
- Antibiotiques
- Antidiabétiques oraux (biguanide)

(2) Examen médical ciblé

Certaines pathologies gastro-intestinales sont plus fréquentes chez les patients DI et doivent être prises en compte lors de l'examen médical. La liste (non exhaustive) des syndromes provient de la recherche de la littérature et correspond aux syndromes les plus étudiés dans le cadre des troubles gastro-intestinaux et de la déficience intellectuelle ^{33,35,120-129,87,130-139,113,140-149,114,150-156,115-119}. Pour des informations sur d'autres syndromes génétiques, voir <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>.

• Examen médical spécifique en cas de constipation (moins de 3 selles par semaine) :

1. Détecter les conditions préexistantes du patient pouvant causer une constipation. Ci-dessous, la liste des conditions spécifiques à certains syndromes qui peuvent causer une constipation :
 - Syndrome de Down : maladie de Hirschsprung, constipation chronique, hypothyroïdie
 - Troubles du spectre autistique : constipation chronique
 - Infirmité motrice cérébrale : constipation chronique
 - Syndrome de Rett : dysmotilité intestinale, constipation chronique
 - Syndrome de Williams : constipation chronique
 - Syndrome de Mowat : maladie de Hirschsprung
 - Autres : malformation congénitale, pica
2. Remplir le tableau de l'alimentation **(3)** afin de détecter une éventuelle allergie ou intolérance alimentaire ou d'identifier des aliments qui pourraient causer les symptômes.
3. Remplir le tableau des selles **(4)**.
4. Identifier la présence de douleurs abdominales (voir le guide « douleur »).
5. Faire un examen ano-rectal afin de détecter d'éventuelles fissures.
6. Effectuer des examens complémentaires (tests sanguins : numération globulaire, glucose, calcium, électrolytes, et colonoscopie) et consulter un spécialiste en présence de signaux d'alarme :
 - sang dans les selles
 - aggravation progressive de la constipation
 - anémie
 - obstruction
 - âge > 50 ans sans précédent dépistage du cancer du côlon
 - perte de poids
 - fièvre
 - nausées, vomissements
 - antécédents familiaux de cancer du côlon
 - masse dans l'abdomen

• Examen médical spécifique en cas de régurgitations, nausées ou vomissements :

1. Détecter les conditions préexistantes du patient pouvant causer des régurgitations, des nausées ou des vomissements. Ci-dessous, la liste des conditions spécifiques à certains syndromes qui peuvent causer des régurgitations ou des vomissements :
 - Syndrome de Down : reflux gastro-œsophagien, achalasie
 - Infirmité motrice cérébrale : reflux gastro-œsophagien, rumination
 - Syndrome de l'X Fragile : reflux gastro-œsophagien, vomissements
 - Syndrome de Rett : reflux gastro-œsophagien, rumination
 - Syndrome de Williams : reflux gastro-œsophagien
 - Autres : reflux gastro-œsophagien, rumination, infection à H. pylori, malformation congénitale
2. Remplir le tableau de l'alimentation (3) afin de détecter une éventuelle allergie ou intolérance alimentaire ou d'identifier des aliments qui pourraient causer ces symptômes.

3. Documenter la fréquence et la durée des symptômes.
4. Détecter un éventuel reflux gastro-œsophagien. Les symptômes d'un reflux sont des brûlures d'estomac, des régurgitations, de la toux, un refus de s'alimenter et une érosion dentaire.
5. Détecter une éventuelle rumination. La rumination est un comportement d'autostimulation qui consiste à régurgiter sans effort, mastiquer et ravalé ou recracher le bolus alimentaire. Celle-ci ne nécessite pas de traitement pharmacologique.
6. En cas de nausées et de vomissements, identifier la présence d'une infection, de stress ou d'anxiété, d'une constipation, d'une allergie ou intolérance alimentaire, ou d'une anomalie congénitale.
7. Effectuer des examens complémentaires et consulter un spécialiste en présence de signaux d'alarme
 - nouvelle dysphagie
 - douleurs en avalant
 - présence de sang dans les régurgitations
 - perte de poids
 - anémie

- **Examen médical spécifique en cas de diarrhées :**

1. Détecter les conditions préexistantes du patient pouvant causer des diarrhées. Ci-dessous, la liste des conditions spécifiques à certains syndromes qui peuvent causer des diarrhées.
 - Syndrome de Down : maladie cœliaque, maladie de Hirschsprung
 - Troubles du spectre autistique : dysbiose, diarrhées chroniques
 - Syndrome de l'X Fragile : diarrhées chroniques
 - Autres : infection à H. pylori
2. Remplir le tableau de l'alimentation **(3)** afin de détecter une éventuelle allergie ou intolérance alimentaire ou d'identifier des aliments qui pourraient causer les symptômes.
3. Remplir le tableau des selles **(4)**.
4. Identifier la présence de douleurs abdominales (voir « douleurs aiguës »).
5. Identifier une possible infection (présence de fièvre, analyse des selles), un stress ou de l'anxiété, ou une constipation avec souillures (examen ano-rectal).
6. Effectuer des examens complémentaires adaptés (ex : analyses sanguines, analyses des selles) et consulter un spécialiste en présence de signaux d'alarme
 - saignements rectaux
 - perte de poids
 - diarrhée nocturne
 - antécédents familiaux de cancer du côlon
 - âge >50ans

(3) Tableau d'alimentation

		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
1^{er} repas de la journée	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
2^{ème} repas	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
3^{ème} repas	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
4^{ème} repas	Boissons et nourriture							
	Symptômes							
Commentaires								

Adapté de ¹⁵⁷

(4) Tableau des selles

Indiquer pour chaque selle de la journée :

- La fréquence (0, 1x par jour, 2x ou plus)
- Le type (dures, moulées, molles, liquides)

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
Fréquence							
Type							
Commentaires							

Adapté de Surrey Place Centre ¹⁵⁸

(5) Traitements

Constipation¹⁵⁹

1. Augmenter graduellement la quantité de fibres dans le régime alimentaire et hydrater le patient régulièrement.
2. Faire des massages abdominaux 5 fois par semaine pendant 20 minutes¹⁶⁰.
3. Initier un traitement à base de laxatif (osmotique* en cas de selles dures, stimulant** en cas de selles molles) :
 - si le patient ne répond pas au changement de régime alimentaire
 - si le patient prend un traitement constipant qui ne peut pas être stoppé
 - ou si la constipation a une cause secondaire.
4. Si la constipation est due à une prise d'opioïdes, traiter à l'aide d'un laxatif osmotique. Si nécessaire, rajouter un laxatif stimulant.
5. La dose de laxatif doit être graduellement titrée pour produire une ou deux selles molles et moulées par jour.
6. Si le patient ne répond pas au traitement laxatif, demander une consultation spécialisée

*Osmotiques : Macrogol 10-20g par jour. Chez les patients DI, les laxatifs osmotiques semblent être moins efficaces^{131,153}.

**Stimulant : Bisacodyl 5-10mg par jour

Reflux gastro-œsophagien

1. En cas d'obésité, viser une stabilité/perte de poids.
2. Envisager une modification du régime alimentaire pour éviter les aliments pouvant causer du reflux et pour la perte de poids.
3. Envisager des mesures comportementales (amélioration de la position et du comportement alimentaire).
4. Si les mesures alimentaires et comportementales ne sont pas suffisantes, initier un traitement pharmacologique à base d'esoméprazole (IPP) : 20-40 mg/jour pendant 4 semaines¹⁶¹.
5. Si le traitement est efficace, continuer pendant encore 4 semaines. Si les symptômes persistent après 8 semaines de traitement, consulter un spécialiste.

Vomissements

1. Privilégier un traitement étiologique des vomissements.
2. Si aucune cause médicale n'est détectée, envisager une thérapie comportementale.
3. Adapter le régime alimentaire si nécessaire.
4. Traitement symptomatique à base d'antiémétique (dompéridone 10mg 3 fois/jour 15-30min avant les repas) si nécessaire. La durée du traitement continu ne doit pas excéder une semaine.

Diarrhées

1. Privilégier un traitement étiologique de la diarrhée.
2. Hydrater le patient régulièrement.
3. Adapter le régime alimentaire si nécessaire.
4. Envisager un traitement probiotique*.

5. Si une infection est soupçonnée : envisager un traitement antibiotique ou antifongique adapté.
6. Si aucune cause n'a été identifiée, traitement symptomatique : lopéramide**.

*Enterococcus faecium (Typus Cernelle 68 SF68 vivus 75 mio, probiotique): 3 capsules/jour

**Lopéramide (agent anti-motilité): traitement symptomatique seulement. 4mg/jour puis 2mg après chaque selle liquide (dose maximale 16mg/jour).

Douleurs spasmodiques gastro-intestinales

En cas de douleurs spasmodiques, administrer un spasmolytique (butylscopolamine 10–20mg 3 à 5 fois par jour).

(6) Réévaluation

Traitements de la constipation

Trois jours après le début du traitement, adapter la dose de laxatif graduellement pour produire une ou deux selles molles et moulées par jour. En cas de diarrhées, arrêter le traitement. Si le patient ne répond pas au traitement après 3 jours, consulter un spécialiste.

Traitements du reflux gastro-œsophagien

Evaluer le traitement IPP à 4 semaines de son instauration. En cas de non réponse, consulter un spécialiste.

Traitements de la diarrhée

Enterococcus faecium (Typus Cernelle 68 SF68) vivus 75 mio :

Le traitement est à poursuivre pendant 5 à 7 jours, quels que soient les symptômes pour rééquilibrer la flore intestinale.

Lopéramide (antidiarrhéique) :

Interrompre le traitement par lopéramide dès que les selles sont à nouveau normales, ou lorsqu'aucune selle n'est émise pendant plus de 12 heures. Si la diarrhée ne s'est pas améliorée après 2 jours, interrompre le traitement et consulter un spécialiste.

Traitements des douleurs spasmodiques

Butylscopolamine

Réévaluer les douleurs à 48 heures.

Traitements des vomissements

Dompéridone (anti-émétique)

Continuer tant que les nausées et les vomissements sont présents et gênants. Le traitement ne doit cependant pas excéder une semaine. Si les symptômes persistent après une semaine, consulter un spécialiste.

(7) Effets secondaires, contre-indications, interactions et surveillance⁵⁴

Traitements de la constipation

Macrogol

Effets secondaires :

Douleurs abdominales, nausées, diarrhées

Contre-indications :

Affections intestinales inflammatoires sévères (p. ex. colite ulcéreuse, maladie de Crohn), risque de perforation dans l'appareil gastro-intestinal, iléus ou suspicion d'obstruction intestinale, douleurs dans la cavité abdominale d'étiologie inconnue

Interactions :

Aucune spécifique

Surveillance :

En cas de diarrhée, la prudence est de rigueur chez les patients qui ont tendance à présenter des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique (p. ex. patients âgés, patients présentant un trouble de la fonction hépatique ou rénale ou patients prenant des diurétiques) et un contrôle des électrolytes est à envisager. Si les symptômes persistent plus de 2 semaines, consulter un spécialiste.

Bisacodyl

Effets secondaires :

Diarrhées, douleurs abdominales, troubles électrolytiques

Contre-indications :

Iléus, obstruction intestinale, inflammation aiguë de l'intestin, déshydratation sévère ou hypokaliémie

Interactions :

Eviter l'absorption simultanée avec du lait ou des antacides car la couche gastro-résistante de la dragée se dissout plus rapidement.

En cas d'administration simultanée de diurétiques ou de corticostéroïdes, peut augmenter le risque de troubles électrolytiques.

Surveillance :

Troubles électrolytiques

Traitements du reflux gastro-œsophagien

Esoméprazole (IPP):

Effets secondaires:

Peu d'effets indésirables observés à court terme. Phénomènes rebonds à l'arrêt.

Contre-indications :

Aucune spécifique.

Interactions :

Inhibiteur du CYP 2C19 : interactions avec ISRS; médicaments dont l'absorption est influencée par le pH intragastrique (kétocoazole, l'itraconazole, l'erlotinib, digoxine)

Surveillance :

Contrôle du taux de magnésium tous les 3 mois pendant le traitement

Traitements de la diarrhée

Enterococcus faecium (Typus Cernelle 68 SF68) vivus 75 mio

Effets secondaires :

Peu d'effets secondaires observés

Contre-indications:

Aucune spécifique

Interactions:

La souche SF 68 est sensible in vitro à plusieurs antibiotiques d'emploi commun, parmi lesquels la tétracycline, les pénicillines, la vancomycine et le cotrimoxazole. En cas d'utilisation d'antibiotiques, la prise à une distance de une à deux heures peut améliorer le résultat thérapeutique.

Surveillance:

Aucune systématique

Lopéramide (antidiarrhéique)**Effets secondaires :**

Constipation

Contre-indications:

Insuffisance hépatique sévère, ne pas utiliser comme traitement primaire de la diarrhée si une maladie sous-jacente peut être constatée (ou en cas d'indication)

Interactions:

Les inhibiteurs de la P-glycoprotéine (quinidine, ritonavir) augmentent les concentrations plasmatiques de loréramide

Surveillance:

Si la diarrhée ne s'est pas améliorée après deux jours, interrompre le traitement et avis d'un spécialiste. Les patients présentant des troubles de la fonction hépatique doivent être soigneusement examinés à la recherche de signes de toxicité du SNC.

Traitements des douleurs spasmodiques**Butylscopolamine****Effets secondaires :**

Sécheresse buccale, constipation, tachycardie, hypotension, rétention urinaire.

Contre-indications :

Mégacôlon, myasthénie grave, glaucome à angle fermé non traité, rétention urinaire

Interactions :

Les effets anticholinergiques de médicaments tels que les antidépresseurs tri- et tétracycliques, les antihistaminiques, les antipsychotiques, d'autres anticholinergiques (par ex. le tiotropium, l'ipratropium, substances apparentées à l'atropine) peuvent être potentialisés par la butylscopolamine.

Surveillance:

Vu les risques potentiels de complications anticholinergiques, la prudence est de mise chez les patients ayant tendance aux affections suivantes: glaucome à angle fermé, obstructions de l'intestin et des voies urinaires ainsi que tachyarythmie (par ex. hyperthyroïdie, insuffisance cardiaque).

Traitements des vomissements**Dompéridone** (anti-émétique)**Effets secondaires :**

Peu d'effets secondaires observés à court terme.

Contre-indications :

Allongement du QT, troubles électrolytiques, pathologies cardiaques

Interactions :

La dompéridone est principalement métabolisée par le CYP3A4 : les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les taux plasmatiques de dompéridone. Risque d'allongement du QT lors de l'administration avec d'autres médicaments qui causent un allongement du QT. Les antacides et les médicaments antisécrétoires diminuent la biodisponibilité

orale de la dompéridone. L'administration concomitante d'anticholinergiques peut antagoniser l'action antidyspeptique de la dompéridone.

Surveillance :

ECG en début de traitement (intervalle QT).

6. Troubles du comportement

En cas de comportement de crise exigeant une tranquillisation rapide (ex : le comportement génère une souffrance importante pour le patient et/ou pour les autres, le risque pour le patient et les autres est significatif), se référer directement à l'annexe **(6)**.

Si le patient présente un nouveau trouble du comportement ou une aggravation d'un trouble du comportement :

1. Caractériser le trouble du comportement **(1)**.
2. Identifier l'origine du trouble du comportement :
 - Faire un examen médical adapté afin d'écartier un problème somatique et envisager des examens complémentaires **(2)**.
 - Identifier les éventuels traitements médicamenteux qui pourraient causer le trouble du comportement et réévaluer leur nécessité ou leur posologie **(3)**.
 - Evaluer une comorbidité psychiatrique **(4)**.
 - Privilégier une prise en charge étiologique du trouble du comportement.
3. Traiter le trouble du comportement **(5)** d'après la caractérisation **(1)**, après avoir évalué les risques d'interactions avec les traitements du patient et remplir une échelle ABC avant d'initier le traitement **(10)**.
4. Surveiller le patient **(9)** et réévaluer l'efficacité du traitement **(7) (10)**.

Annexes

(1) Caractérisation du trouble du comportement

1. Si les troubles du comportement sont multiples, les hiérarchiser et remplir une grille par comportement.
2. Type de comportement (encercler la fréquence et la sévérité correspondantes à chaque type de comportement observé)

	Fréquence					Sévérité		
	Jamais	Au moins une fois par mois	Au moins une fois par semaine	Au moins une fois par jour	Au moins une fois par heure	Légère	Modérée	Sévère
Comportements stéréotypés	0	1	2	3	4	1	2	3
Comportements hétéro-dommageables	0	1	2	3	4	1	2	3
Comportements auto-dommageables	0	1	2	3	4	1	2	3
Agitation/hyperactivité	0	1	2	3	4	1	2	3
Comportements de retrait	0	1	2	3	4	1	2	3
Autres comportements	0	1	2	3	4	1	2	3

Comportements stéréotypés : mouvements répétitifs, rythmés, sans but apparent (ex : mouvements permanents du corps ou balancements, agite ses doigts ou ses mains/ battement de bras, joue en permanence avec ses cheveux ou d'autres parties de son corps, manipule en permanence le même objet, fait du bruit ou des sons à répétition, avec sa voix, avec des objets, répète sans cesse les mêmes actions, déambule à l'infini, ne pratique qu'une activité et ne veut pas en changer, rumine ses aliments)

Comportements hétéro-dommageables (ex : est irritable, harcèle, s'énerve, est violent physiquement envers les autres, a un comportement destructeur envers les objets)

Comportements auto-dommageables (ex : se violence physiquement : s'automutile la peau, la tête, les yeux ou autour des yeux, le cuir chevelu, ou d'autres parties du corps, introduit des objets dans ses orifices, ingère des substances non comestibles tels des mégots, de la poussière, risque suicidaire)

Agitation/hyperactivité (ex : est irritable, agité, crie, logorrhée, déambulation, impossibilité de tenir en place, impulsivité)

Comportements de retrait (ex : manifeste de la difficulté à être en compagnie des autres, évite les autres, manifeste peu d'intérêt dans les activités sociales, reste à l'écart du groupe ou préfère rester assis et regarder les autres, est inactif, renfermé, replié sur lui, évite le contact visuel, pratique l'évitement ou refuse les activités proposées)

Autres comportements (ex : présente des confusions, des oublis, un comportement socialement inadapté)

Sévérité légère : souffrance ou inconfort légers, n'interfère pas ou interfère légèrement avec le fonctionnement social

Sévérité modérée : souffrance ou inconfort significatifs, interfère significativement avec le fonctionnement social

Sévérité sévère : souffrance ou inconfort sévères, interfère fortement avec le fonctionnement social

3. Quel sont les risques du comportement pour le patient ou son entourage (cocher les cases correspondantes) ?^{162,163}

	Pas de risque	Risque léger	Risque modéré	Risque sévère
Risque de souffrance ou de douleur pour le patient				
Risque de souffrance ou de douleur pour les autres				
Risque de perte du lieu de vie du patient ou risque de subir une mesure de contrainte				

4. Y a-t-il eu des changements dans la vie du patient récemment ou de nouveaux facteurs de stress (ex : familiaux, personnels, sociaux, environnementaux, médicaux, médicamenteux)?

Si oui, lesquels :

5. Après remplissage de la grille, émettre une hypothèse sur la cause du comportement (ex : obtenir ou éviter quelque chose, comportement d'autostimulation) :

6. Description du comportement cible (remplir une grille par comportement) (tiré du réseau Lucioles¹⁶⁴)

	Première apparition	Deuxième apparition	Troisième apparition	Quatrième apparition	Cinquième apparition
Date et heure de l'apparition du comportement					
Description du comportement					
Durée du comportement					
Où le comportement a-t-il eu lieu ? (ex : en institution, à la maison, chez des amis, dans un lieu public, dans la rue)					
Quel est le contexte du comportement ? <ul style="list-style-type: none"> • Situation • Environnement • Moment de la journée • Personnes présentes 					
Quels sont les antécédents du comportement ? (ce qui s'est passé juste avant l'apparition du comportement)					
Quelles sont les conséquences du comportement <ul style="list-style-type: none"> • sur la personne • sur son entourage 					

Le comportement a-t-il été modifié par un traitement pharmacologique? Si oui, lequel?					
---	--	--	--	--	--

(2) Examen médical ciblé

Certaines pathologies sont plus fréquentes chez les patients DI et requièrent un examen médical spécifique. Ces pathologies somatiques peuvent induire des changements du comportement ou du fonctionnement du patient qui peuvent être confondus avec des symptômes d'un trouble psychiatrique^{25,28,168-170,33-37,165-167} :

- interventions médicales douloureuses
- effets secondaires des traitements médicamenteux (en particulier les psychotropes) **(3)**
- symptômes gastro-intestinaux (reflux, constipation, intolérance alimentaire)
- douleurs musculo-squelettiques (scoliose, malformations, ostéoporose, arthrose)
- maladie buccodentaire
- céphalées
- troubles otorhinolaryngologiques
- incontinence urinaire
- maladies inflammatoires ou infections (urinaires, otites, ...)
- maladie cardiaque ou pulmonaire
- douleurs menstruelles
- dysphagie
- troubles neurologiques (épilepsie, délirium, maladie de parkinson, AVC)
- troubles du sommeil
- déficience motrice
- troubles de la fonction thyroïde
- perte sensorielle
- allergies
- anémie

Diagnostiques différentiels et éventuelles origines du comportement (adapté des références¹⁷⁰⁻¹⁷³)

	Psychiatrique	Somatique	Environnemental	Syndromes et troubles
Stéréotypies <small>174</small>	- Hyperactivité - Troubles obsessionnels compulsifs - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes d'Angelman et de Rett et TSA ¹⁷³
Agressivité/irritabilité <small>173,175,176</small>	- Hyperactivité - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux	- Changement de vie - Environnement pauvre	Syndromes du Cri du Chat, Smith-Magenis, Prader-Willi, Angelman, Cornelia

		- Troubles du sommeil - Convulsions - Hyperthyroïdisme - Trouble neurologique - Trouble sensoriel	- Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	de Lange et Fragile X ^{170,177}
Automutilation ^{173,175,176}	- Hyperactivité - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Convulsions - Trouble neurologique	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes de Lesch-Nyhan ¹⁷⁸ et de Cornelia de Lange
Agitation/hyperactivité	- Hyperactivité - Trouble de l'anxiété - Trouble de l'humeur	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Convulsions - Hyperthyroïdisme - Trouble neurologique	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	Syndromes du Cri du Chat, Smith-Magenis, Prader-Willi, Angelman, Cornelia de Lange, Fragile X et TSA ^{170,177}
Retrait/léthargie	- Trouble de l'humeur - Trouble de l'anxiété - Trouble psychotique - Démence	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Troubles du sommeil - Hypothyroïdisme	- Environnement pauvre - Problème de communication	
Comportements bizarres	- Trouble psychotique - Démence	- Douleurs - Effet secondaire médicamenteux - Trouble neurologique (ex : épilepsie) - Trouble sensoriel	- Changement de vie - Environnement pauvre - Régulation des émotions - Problème de communication - Eviter ou obtenir quelque chose	

(3) Médicaments pouvant causer un trouble du comportement

- ISRS : agitation, agressivité, troubles du sommeil, convulsions
- Antipsychotiques : dyskinésie, acathisie, mouvements stéréotypés, convulsions, léthargie, retrait
- Benzodiazépines : léthargie, retrait
- Antiépileptiques : compulsions, irritabilité, agressivité, changement d'humeur^{170,179-183}

(4) Quand soupçonner un trouble psychiatrique

1. Le comportement apparaît dans tous les environnements et pas uniquement dans un contexte spécifique.

2. Les stratégies comportementales sont largement inefficaces.
3. La personne ne semble pas avoir le contrôle de son comportement, le commencer ou l'arrêter.
4. On observe des changements dans les rythmes de sommeil.
5. On observe une variation de l'humeur.
6. On observe des changements dans l'apparence de la personne et un déclin des capacités de la vie quotidienne.
7. La personne peut s'engager dans des automutilations (se couper, se taper, se griffer, s'arracher les cheveux).
8. La personne peut montrer des signes d'hallucinations comme fixer un point et ne pas suivre une conversation.
9. On observe une modification de l'appétit.
10. La personne a un antécédent psychiatrique en rémission.
11. Le changement de comportement est apparu soudainement. Si le début est particulièrement rapide avec un changement significatif dans le status mental ou le fonctionnement cognitif, éliminer un possible délire avec une cause médicale sous-jacente.
170,184,185

(5) Traitements

Traitements non-pharmacologiques

Après avoir exclu et traité les causes somatiques et psychiatriques, envisager d'abord une intervention non-pharmacologique adaptée¹⁷⁹. Les traitements non-pharmacologiques devraient toujours être privilégiés car les traitements pharmacologiques sont peu efficaces et présentent de plus de risques d'effets secondaires importants, en particulier lorsqu'ils sont combinés¹⁸⁶⁻¹⁹⁵.

Traitements médicamenteux

Voir (7) *Réévaluation et surveillance* et (8) *Effets secondaires, contre-indications et interactions*

Situations dans lesquelles on peut envisager un traitement psychotrope pour un trouble du comportement sur le moyen-terme¹⁶³:

- La fréquence du comportement hétéro-dommageable, auto-dommageable ou d'agitation est supérieure ou égale à 3 ou la sévérité est supérieure ou égale à 2 (**1**)¹⁹⁶.
- La fréquence de la stéréotypie est de 4 et la sévérité de 3 (**1**)¹⁹⁶.
- Les interventions non-pharmacologiques seules ont échoué.
- Un traitement des causes somatiques sous-jacentes a été introduit et le trouble du comportement est toujours présent.
- Un traitement des causes psychiatriques sous-jacentes a été introduit et le trouble du comportement est toujours présent.
- Le traitement psychotrope va permettre d'implémenter une intervention non-pharmacologique.

➔ **Le traitement psychotrope doit toujours être associé à une intervention non-pharmacologique.**

Si le patient prend déjà un traitement antipsychotique ou benzodiazépine, ou s'il a déjà répondu positivement à un traitement, adapter sa posologie ainsi que son heure d'administration.

Si le traitement est déjà pris à dose maximale, ou s'il n'est pas efficace ou pas toléré, envisager les traitements proposés ci-dessous.

Si le patient ne prend pas de traitement antipsychotique ni de stabilisateur de l'humeur ou s'il a besoin d'en changer, envisager :

- S'il y a un besoin de sédation :
 - o **Risperidone**¹⁹⁷⁻²⁰⁴ 1 mg 2x/jour
 - à ajuster par paliers de 1 mg, maximum 6mg/jour
 - la posologie ne doit pas être augmentée plus souvent que tous les 2 jours
 - réévaluer à 2 semaines
 - + **Lorazépam** 3x 2,5mg/jour pendant 48h puis réévaluer
 - o OU **Olanzapine**^{197,198,203,205} 10mg/jour
 - à ajuster par paliers de 5mg, maximum 20mg/jour
 - la posologie ne doit pas être augmentée plus souvent que tous les 2 jours
 - réévaluer à 2 semaines

- S'il n'y a pas de besoin de sédation :
 - o **Risperidone** 1 mg 2x/jour
 - à ajuster par paliers de 1 mg, maximum 6mg/jour
 - la posologie ne doit pas être augmentée plus souvent que tous les 2 jours
 - réévaluer à 2 semaines

- Si l'olanzapine ou la rispéridone ne sont pas tolérées ou pas efficaces :
 - o **Valproate** 1000 mg/jour
 - à ajuster par paliers de 500 mg, maximum 3000 mg/jour
 - la posologie ne doit pas être augmentée plus souvent que tous les 2 jours
 - réévaluer à 2 semaines
 - Attention : contraception pour les femmes en âge de procréer !

(6) Traitement de tranquillisation rapide

En cas de comportement de crise, envisager un traitement pharmacologique à action rapide pour une courte durée afin de pouvoir ensuite prendre le temps d'évaluer le problème et de mettre en place une stratégie adaptée. Tiré de ^{98,206}.

	Circonstances	Traitement	Dose	Notes
Etape 1	Effectuer des interventions non pharmacologiques, le cas échéant			1. Désescalade 2. Temps d'arrêt dans une chambre d'isolement sécurisée
Etape 2	LE PATIENT REÇOIT DES ANTIPSYCHOTIQUES → EVITER de lui donner un autre antipsychotique ^a	Lorazépam	De 1 à 4 mg	Répéter une fois après 45 à 60 minutes si l'effet est insuffisant. Passer à l'étape 3 si deux doses ne produisent pas l'effet souhaité, ou plus tôt si le patient ou d'autres personnes sont à risque élevé de préjudice.
	LE PATIENT NE REÇOIT PAS D'ANTIPSYCHOTIQUE OU LE PATIENT EST ATTEINT DE PSYCHOSE AIGUE^{a, b, c} - ÉVITER de combiner deux antipsychotiques. - ATTENDRE 4 heures avant de répéter le même antipsychotique - PASSER À L'ÉTAPE 3 si la deuxième dose de lorazépam ou d'antipsychotique ne produit pas l'effet souhaité, ou plus tôt si le patient ou d'autres personnes sont à risque élevé de préjudice	Olanzapine	10 mg par voie orale	ÉVITER d'associer au lorazépam ou à une autre benzodiazépine ^d
		Quétiapine	De 100 à 200 mg par voie orale	UN de ces CHOIX AVEC ou SANS lorazépam De 1 à 4 mg
		Risperidone OU Halopéridol^e	De 1 à 2 mg par voie orale 5 mg par voie orale	Répéter le lorazépam une fois après 45 à 60 minutes si l'effet est insuffisant.
Etape 3	Le traitement par voie orale est refusé, a échoué ou est insuffisant pour le niveau de crise ^e Si un antipsychotique par voie orale ou intramusculaire est administré, ATTENDRE 4 heures avant de répéter le même médicament intramusculaire ^{e, f}	Lorazépam	De 1 à 4 mg par voie intramusculaire.	Le flumazénil par voie intraveineuse doit être disponible en cas de dépression respiratoire provoquée par une benzodiazépine. Posologie du flumazénil : Dose initiale : 0,2 mg par voie intraveineuse sur 15 secondes. Maximum : 1 mg NE PAS associer à une benzodiazépine par voie intramusculaire.
		OU Olanzapine^e	10 mg par voie intramusculaire	
		OU Halopéridol^f	5 mg par voie intramusculaire	AVEC ou SANS lorazépam De 1 à 2 mg par voie intramusculaire. Répéter le lorazépam (de 1 à 2 mg par voie intramusculaire) après 45 à 60 minutes si l'effet est insuffisant.
Etape 4	Symptômes réfractaires graves ^h		Envisager d'administrer des médicaments par voie intraveineuse dont l'utilisation n'est pas couverte par les présentes lignes directrices.	

a. Le choix d'un nouveau médicament dépend des autres médicaments prescrits au patient. Si l'adulte présentant une DI a l'habitude de prendre des antipsychotiques, le lorazépam seul peut être ajouté. Si l'adulte qui présente une DI prend des benzodiazépines de façon régulière, un antipsychotique seul peut être ajouté. La plupart des patients réagissent mieux à la combinaison d'un antipsychotique et de lorazépam, mais un antipsychotique ou une benzodiazépine peuvent être utilisés seuls. Surveiller les signes vitaux, le cas échéant.

b. Avant de prescrire des antipsychotiques (en particulier l'halopéridol), envisager d'examiner un électrocardiogramme antérieur (ou d'en obtenir un), si possible, afin d'évaluer la présence d'une prolongation de l'intervalle QT. Dans un électrocardiogramme, l'intervalle QT devrait durer moins de 450 à 500 millisecondes.

c. **En raison du risque de réaction dystonique aiguë** (l'incidence est d'environ 6 % avec l'halopéridol), confirmer la disponibilité de 2.5 à 5 mg de bipéridène.

d. En raison du risque de sédation excessive, l'association d'olanzapine et de lorazépam ou d'autres benzodiazépines doit être évitée.

e. Lorsque le traitement par voie orale est refusé, a échoué ou est insuffisant pour le niveau de crise, envisager d'administrer des médicaments par voie intramusculaire. La plupart des patients réagissent mieux à la combinaison d'un antipsychotique et de lorazépam, mais un antipsychotique ou une benzodiazépine peuvent être utilisés seuls. Surveiller les signes vitaux, s'il y a lieu.

f. En raison du risque d'arythmie cardiaque associée à la prolongation de l'intervalle QT, envisager d'examiner un électrocardiogramme antérieur (ou d'en obtenir un) avant d'administrer des antipsychotiques (en particulier l'halopéridol). Dans un électrocardiogramme, l'intervalle QT devrait durer moins de 450 à 500 millisecondes. L'halopéridol par voie intramusculaire devrait être pris en considération comme traitement de troisième ligne en raison du risque accru d'effets indésirables qu'il représente.

g. Recommandé par le National Institute for Clinical Excellence (NICE - UK) seulement pour les troubles modérément graves du comportement.

h. Symptômes graves et réfractaires : a) Confirmez l'incapacité du patient à consentir, et documentez-la. Même si le patient est incapable de consentir, demandez-lui son point de vue sur les options de traitement et son accord avec un plan; b) procédez au

traitement tout en faisant des efforts pour faire participer son mandataire spécial aux décisions; c) consultez un collègue expérimenté en psychopharmacologie ou en anesthésie.

(7) Réévaluation, surveillance, monitoring, arrêt du traitement

- Réévaluer le traitement à 2, 4 et 6 semaines.
- Le traitement antipsychotique ne doit pas être continué hors-indication au-delà de 6 semaines²⁰⁷. A 6 semaines de traitement, faire un essai d'arrêt systématique sur un mois en diminuant la posologie de 25% par semaine.
- A l'arrêt du traitement antipsychotique, refaire une caractérisation comportementale-et remplir une échelle ABC pour documenter les changements.

Si le comportement ne s'améliore pas:

- Revoir la formulation initiale, la posologie, la durée et l'indication du traitement
- Se renseigner si le patient a bien pris son traitement
- faire un monitoring thérapeutique (TDM)
- Vérifier s'il y a d'éventuelles interactions médicamenteuses
- Si nécessaire, envisager un génotypage
- Evaluer la tolérance aux effets secondaires
- Evaluer la nécessité d'adapter la posologie et la durée du traitement
- Envisager l'utilisation d'une autre molécule en respectant le cross-over pour la transition entre les deux molécules
- Réévaluer la nécessité du traitement
- Evaluer la possibilité de sevrage si le traitement n'est plus indiqué

Si le comportement réapparaît après réduction de la posologie ou sevrage²⁰⁸ :

- Prendre en compte les effets de sevrage de certains traitements et attendre la fin de l'effet de sevrage avant d'envisager un traitement pharmacologique.
- Envisager des traitements non-pharmacologiques

- ➔ Monitorer les effets secondaires une fois par semaine (voir checklist d'évaluation des effets secondaires (Tableau des effets secondaires 10)
- ➔ Réévaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque du traitement

(8) Effets secondaires, contre-indications, interactions médicamenteuses et surveillance⁵⁴

Risperidone

Effets secondaires :

Symptômes extrapyramidaux, hyperprolactinémie, prise de poids, somnolence, prolongement de l'intervalle QT

Contre-indications :

Aucune spécifique

Interactions :

PK :

- Inhibiteurs ou inducteurs du CYP2D6

PD :

- Agonistes dopaminergiques
- Médicaments allongeant le QTc
- Médicaments susceptibles d'induire une hypotension
- Médicaments susceptibles d'induire une dépression respiratoire

Surveillance :

Contrôles réguliers du poids, de la glycémie et de la tension artérielle. Bilan lipidique à un mois de l'introduction. ECG si facteurs de risque.

Olanzapine**Effets secondaires :**

Sédation, hypotension, confusion, prise de poids, syndrome métabolique.

Contre-indications :

Patient à risque de glaucome à angle fermé, démence

Interactions :

PK :

- Inhibiteurs ou inducteurs du CYP1A2

PD :

- Anticholinergiques
- Médicaments allongeant le QTc
- Médicaments susceptibles d'induire une hypotension
- Médicaments susceptibles d'induire une bradycardie
- Médicaments susceptibles d'induire une dépression respiratoire
- alcool

Surveillance :

Contrôles réguliers du poids, de la glycémie et de la tension artérielle. Bilan lipidique à un mois de l'introduction. ECG si facteurs de risque.

Lorazépam**Effets secondaires :**

Sédation, somnolence, ataxie, confusion, vertiges, asthénie, chutes chez la personne âgée, dépression respiratoire.

Contre-indications:

Apnée du sommeil, démence, myasthénie grave, insuffisance respiratoire sévère.

Interactions :

Augmente le risque de dépression respiratoire lorsque utilisé en association avec des médicaments ou substances qui ont également des effets déprimeurs sur le système nerveux central, comme l'alcool, les barbituriques, les médicaments antipsychotiques, les sédatifs/hypnotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les stupéfiants, les antihistaminiques avec effet sédatif, les anticonvulsivants et les anesthésiques. Les benzodiazépines peuvent renforcer l'effet des myorelaxants.

Surveillance : Etat de vigilance.

Valproate**Effets secondaires :**

Somnolence ou agitation, confusion, prise de poids, anémie, thrombocytopénie, perturbation des tests hépatiques, hyponatrémie, hyperamoniémie, syndromes extrapyramidaux (parfois irréversibles), tératogène

Contre-indications :

- Hépatite, anamnèse familiale d'hépatites sévères
- Patients connus pour avoir des maladies mitochondriales causées par des mutations du gène nucléaire codant pour l'enzyme mitochondriale polymérase gamma
- Patients souffrant de troubles connus du cycle de l'urée
- Grossesse ou projet de grossesse

Interactions :

L'acide valproïque est un inhibiteur des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A du cytochrome P450.

Surveillance :

Contrôle biologique des fonctions hépatiques avant la mise en route du traitement, suivi d'une surveillance périodique pendant 6 mois, tout spécialement chez les patients à risque, mesure des concentrations plasmatiques et amoniémie en cas d'apparition d'une confusion.

(9) Surveillance du traitement psychotrope

Classe	Surveillance
Benzodiazépines	Surveillance de l'état de vigilance si le patient présente une insuffisance hépatique ou respiratoire préexistantes ou une comédication sédatrice
Hypnotiques	Surveillance de l'état de vigilance si le patient présente une insuffisance hépatique ou respiratoire préexistantes ou une comédication sédatrice
ISRS	Les patients traités avec des antidépresseurs sérotoninergiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les signes d'une imprégnation sérotoninergique (irritabilité, agitation psychomotrice)
Antipsychotiques atypiques	- Suivi métabolique* - ECG en début de traitement puis en cas d'augmentation de la posologie - Clozapine : contrôle hebdomadaire de la formule sanguine comme recommandé

*Tableau à remplir (cases blanches) pour le suivi métabolique du patient lors du traitement par antipsychotique :

Date du début du traitement : _____

	avant traitement	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	1 an
Historique familial et personnel : - Obésité - Diabète - Dyslipidémie - Hypertension - Problèmes cardiovasculaires						
Poids						
IMC						
Tour d'abdomen						
Tension artérielle						
Glycémie						

Profil lipidique						
------------------	--	--	--	--	--	--

En cas d'une **augmentation égale ou > au 5% du poids initial sur un court intervalle de temps (après un mois de traitement)** ou en cas **d'altérations significatives et durables de la glycémie et du profil lipidique** :

1. mesures d'hygiène de vie (régime, activité sportive, consultation diététique),
2. si insuffisantes: évaluer l'indication à un changement de psychotrope, en précisant le bilan risques/bénéfices du côté somatique et du côté psychiatrique (p.ex. risque de rechute de la maladie contre risque cardiovasculaire sur le long terme).

En cas d'hypertension : un changement d'hygiène de vie, comme la diminution du poids, un régime pauvre en sel et l'arrêt du tabac devrait être proposé avant d'envisager la prescription d'un antihypertenseur.

Tabac : Chez les patients traités par la clozapine ou l'olanzapine, le tabagisme peut fortement baisser les taux de ces médicaments par induction métabolique. A l'arrêt du tabac, un surdosage médicamenteux peut se produire, il est donc impératif d'adapter les doses de la clozapine ou de l'olanzapine avec si possible une mesure du taux sanguin avant et, à intervalle régulier, après l'arrêt du tabac.

Tiré de l'unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique du CHUV ²⁰⁹

(10) Echelle ABC

Utiliser l'échelle ABC pour caractériser le comportement la première fois, avant l'introduction d'un traitement, puis ensuite à l'évaluation de l'efficacité du traitement, 4 semaines après son introduction. Le traitement pourra être considéré comme efficace après réévaluation si on observe une réduction d'au moins 10% du score de la sous-échelle ABC correspondante²¹⁰.

QUESTIONNAIRE SUR LES COMPORTEMENTS ANORMAUX
Version pour les sujets non-institutionnalisés

Nom du sujet : Nom de la personne répondant au questionnaire :

Sexe du sujet (entourez) : Masculin / Féminin Lien avec le sujet (cochez) :
 Père/mère
 Enseignant
 Personnel d'encadrement
 Autre (veuillez préciser).....

Date de naissance : ____/____/____
 Jour Mois Année

Questionnaire rempli le : ____/____/____
 Jour Mois Année

Où le sujet a-t-il été observé ?
 Domicile
 Ecole
 Foyer d'accueil/Résidence
 Atelier d'activités spécialisées
 Autre (veuillez préciser).....

Si le sujet va à l'école, veuillez indiquer le type de classe (cochez la case appropriée) :
 Classe pour personnes ayant des troubles du développement
 Classe pour personnes ayant des troubles importants du comportement
 Classe pour polyhandicapés
 Autre:

SITUATION MEDICALE DU SUJET (entourez votre réponse)

a. Est-il sourd ?	Non	Oui	? Ne sais pas
b. Est-il aveugle ?	Non	Oui	? Ne sais pas
c. Est-il épileptique ?	Non	Oui	? Ne sais pas
d. A-t'il une paralysie cérébrale ?	Non	Oui	? Ne sais pas
e. Autre			:

MEDICAMENTS PRIS ACTUELLEMENT (Mentionnez tous les médicaments et les doses prescrites)

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

INSTRUCTIONS

Ce questionnaire concerne des sujets qui ne vivent pas dans une institution spécialisée. Veuillez noter que le terme *sujet* est utilisé tout au long de ce document pour désigner la personne sur laquelle porte ce questionnaire. Il peut s'agir d'un enfant en âge scolaire, d'un adolescent ou d'un adulte.

Nous vous demandons de bien vouloir évaluer le comportement de ce sujet au cours des 4 dernières semaines. Pour chaque proposition, veuillez indiquer si le comportement est un problème, en entourant le chiffre approprié :

0 = Ce n'est pas du tout un problème
 1 = C'est un problème peu important
 2 = C'est un problème moyennement important
 3 = C'est un problème très important

Au moment de répondre, gardez bien à l'esprit les points suivants :

- a) Pour chaque comportement décrit, veuillez prendre en compte la fréquence à laquelle il se produit. Par exemple, si le sujet a eu en moyenne plus de crises de colère que la plupart des autres sujets que vous connaissez ou qui font partie de sa classe, vous devrez probablement répondre en entourant le chiffre 2 ou le chiffre 3, même si ces crises de colère ne se produisent qu'une à deux fois par semaine. D'autres comportements, comme la désobéissance, devront probablement se produire plus fréquemment pour être considérés comme un problème très important.
- b) Tenez compte de l'expérience d'autres personnes qui s'occupent du sujet, si vous pouvez avoir des informations sur ce point. Si le sujet a des problèmes avec les autres mais pas avec vous, essayez d'avoir une vision d'ensemble.
- c) Essayez de voir si un comportement donné perturbe son *développement*, son *fonctionnement* ou ses *rappports avec les autres*. Par exemple, le fait de se balancer d'avant en arrière ou de s'isoler des autres sera sans doute peu gênant pour les autres enfants ou les autres adultes, mais cela perturbera presque certainement le développement ou le fonctionnement de la personne.

Ne passez pas trop de temps sur chaque proposition - la première réaction est en général la bonne.

1. Est excessivement actif à la maison, à l'école, au travail ou ailleurs	0	1	2	3
2. Fait exprès de se blesser	0	1	2	3
3. Manque d'entrain, est mou, inactif	0	1	2	3
4. Est agressif envers les autres enfants ou adultes (verbalement ou physiquement)	0	1	2	3
5. Cherche à s'isoler des autres	0	1	2	3
6. Répète, sans raison, les mêmes mouvements avec son corps	0	1	2	3
7. Est turbulent (brutal et bruyant quand la situation ne s'y prête pas)	0	1	2	3
8. Crie quand la situation ne s'y prête pas	0	1	2	3
9. Parle de manière excessive	0	1	2	3
10. A des accès/crises de colère	0	1	2	3
11. A un comportement stéréotypé, des mouvements anormaux et répétitifs.	0	1	2	3
12. Est préoccupé ; regarde dans le vide	0	1	2	3
13. Est impulsif (agit sans réfléchir)	0	1	2	3
14. Est irritable et pleurnicheur	0	1	2	3
15. Est agité, incapable de rester en place	0	1	2	3

16. Est renfermé; préfère les activités solitaires	0	1	2	3
17. A un comportement bizarre, étrange	0	1	2	3
18. Est désobéissant, difficile à contrôler	0	1	2	3
19. Hurler quand le moment ne s'y prête pas	0	1	2	3
20. A une expression figée ; manque de réactions émotionnelles	0	1	2	3
<hr/>				
21. Perturbe les autres	0	1	2	3
22. Discours répétitif	0	1	2	3
23. Ne fait rien d'autre que de rester assis à regarder les autres	0	1	2	3
24. N'est pas coopératif	0	1	2	3
25. Est d'humeur dépressive	0	1	2	3
26. Résiste à toute forme de contact physique	0	1	2	3
27. Balance sa tête d'avant en arrière et de manière répétitive	0	1	2	3
28. Ne fait pas attention aux instructions qu'on lui donne	0	1	2	3
29. Exige que l'on fasse immédiatement ce qu'il veut	0	1	2	3
30. S'isole des autres enfants ou adultes	0	1	2	3
<hr/>				
31. Perturbe les activités de groupe	0	1	2	3
32. Reste longtemps assis ou debout dans la même position	0	1	2	3
33. Se parle à voix haute	0	1	2	3
34. Pleure pour des petites contrariétés	0	1	2	3
35. Fait des mouvements répétitifs avec la tête, le corps ou les mains	0	1	2	3
36. A de brusques sautes d'humeur	0	1	2	3
37. Reste indifférent aux activités organisées (ne réagit pas)	0	1	2	3
38. Ne reste pas tranquillement assis (par exemple durant les cours, les repas, etc.)	0	1	2	3
39. N'arrive pas à rester assis longtemps	0	1	2	3
40. Il est difficile d'entrer en relation, d'établir un contact ou un dialogue avec lui	0	1	2	3
<hr/>				
41. Pleure et hurle quand la situation ne s'y prête pas	0	1	2	3
42. Préfère être seul	0	1	2	3
43. N'essaye pas de communiquer avec des mots ou par des gestes	0	1	2	3
44. Se laisse facilement distraire	0	1	2	3
45. Remue ou agite les mains ou les pieds de façon répétée	0	1	2	3
46. Répète sans cesse le même mot ou la même expression	0	1	2	3
47. Tape des pieds, donne des coups dans les objets ou claque les portes	0	1	2	3
48. Court ou saute constamment à travers la pièce	0	1	2	3
49. Balance le corps d'avant en arrière de façon répétée	0	1	2	3
50. Fait exprès de se faire mal	0	1	2	3
<hr/>				
51. Ne fait pas attention quand on lui parle	0	1	2	3
52. S'inflige des violences physiques	0	1	2	3
53. Est inactif, ne bouge jamais spontanément	0	1	2	3
54. A tendance à être excessivement actif	0	1	2	3
55. Réagit de manière négative lorsqu'on lui montre de l'affection	0	1	2	3
56. Ignore délibérément les ordres qu'on lui donne	0	1	2	3
57. A des accès ou des crises de colère quand il n'obtient pas ce qu'il veut	0	1	2	3
58. Se montre indifférent vis-à-vis des autres	0	1	2	3

7. Déprescription

Penser à une déprescription si le patient prend :

- 3 traitements psychotropes ou plus
Ou
- 2 traitements ou plus appartenant à la même classe de psychotropes¹⁵⁹
Ou
- 2 traitements psychotropes ou plus pour la même indication²⁰⁸
Ou
- 2 traitements analgésiques ou plus

1. Décrire les raisons de la déprescription

Si oui, lire puis cocher la (ou les) situation(s) correspondante(s) :

- Si plus d'un psychotrope par classe est prescrit à la fois (antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, benzodiazépines...)
 - Ne pas prescrire plus d'un antipsychotique à la fois²¹¹⁻²¹⁴ (envisager deux antipsychotiques en dernier recours si au moins 2 antipsychotiques ont été essayés en monothérapie ainsi que la clozapine²¹⁵)
- Si le traitement est inapproprié^{159,216-219} :
 - Le traitement n'est pas efficace (voir durée des essais thérapeutiques **(1)**),
 - Il n'y a pas d'indication pour ce traitement ou l'indication n'est plus valable,
 - La durée du traitement est dépassée (ex : traitement de court-terme donné sur le long terme)
 - Il y a des interactions avec d'autres traitements du patient Erreur ! Source du renvoi introuvable.
 - Les risques du traitement l'emportent sur ses bénéfices (ex : contre-indications au traitement, interactions avec un autre traitement du patient, espérance de vie limitée du patient) Erreur ! Source du renvoi introuvable.
 - Duplication inutile avec un autre traitement,
 - Le traitement peut être remplacé par une thérapie non-pharmacologique qui a un meilleur rapport bénéfice/risque.
- Voir la liste des traitements dont il faut systématiquement réévaluer l'indication et envisager une déprescription **(3)**

2. Remplir le tableau de la liste des traitements du patient Erreur ! Source du renvoi introuvable.

3. Informations sur comment réduire ou interrompre un traitement psychotrope

- Interrompre un traitement à la fois (si plusieurs traitements sont à arrêter, décider de l'ordre dans lequel les déprescrire)
- Sevrer graduellement.
- Surveiller le patient régulièrement lors du sevrage puis après le sevrage.
- 2 semaines après l'arrêt du traitement, refaire une échelle ABC
- Si le comportement réapparaît, prendre en compte les effets de sevrage avant d'envisager un traitement pharmacologique^{162,163,208,220}.

- En cas de symptômes de sevrage intolérables, revenir à la dernière dose bien tolérée jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et planifier un plan de sevrage plus graduel
- Remplir le tableau de déprescription (5)
- Surveiller l'état du patient régulièrement (ex : 1 fois par semaine) afin de détecter des symptômes de sevrage lors du sevrage jusqu'à 1 mois après la fin du sevrage (connaître les symptômes de sevrage (2))

Annexes

(1) Durée d'un essai thérapeutique par classe de psychotropes

Benzodiazépines : 7 jours

Hypnotiques : 7 jours

Mélatonine : 7 jours

Antidépresseurs : 4 semaines^{221,222}

Antipsychotiques atypiques : 4 semaines^{212,223}

Stimulants : 6 semaines²²⁴

Antiépileptiques : 4 semaines

Lithium : 4 semaines

Naltrexone : 3 mois

Si aucune amélioration n'est observée à la fin de cette période, envisager une déprescription.

(2) Informations sur les classes médicamenteuses

a) Antidépresseurs

Interactions pharmacocinétiques :

Antidépresseurs interagissant avec les cytochromes P450 ou la Pgp	Nature de l'interaction de l'antidépresseur avec les cytochromes P450 et la Pgp	Psychotropes concernés par l'interaction
paroxétine, fluoxétine, sertraline, duloxétine, bupropion	inhibiteur du CYP2D6	aripiprazole, clomipramine, duloxétine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, lévomépromazine, métopropramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol
fluvoxamine	inhibiteur du CYP1A2 et CYP2C19	clomipramine, citalopram, clozapine, diazépam, duloxétine, miansérine, olanzapine
duloxétine, fluoxétine, paroxétine	inhibiteur de la Pgp	aripiprazole, citalopram, clozapine, imipramine, métopropramide, rispéridone, venlafaxine
venlafaxine	Inhibiteur du CYP2D6	aripiprazole, clomipramine, duloxétine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, lévomépromazine, métopropramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol

--	--	--

Effets secondaires et interactions pharmacodynamiques :

Classe	Effets secondaires communs	Interactions pharmacodynamiques
Antidépresseurs ISRS	<ul style="list-style-type: none"> - anxiété, agitation - troubles du sommeil, - nausées, vomissements - troubles de la libido 	<ul style="list-style-type: none"> - Sérotoninergiques : risque de syndrome sérotoninergique* - Médicaments allongeant le QTc** - Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion

Symptômes de sevrage possibles des antidépresseurs :

Nausées, diarrhées, douleurs abdominales, sueurs, céphalées, vertiges, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, sensibilité sensorielle, douleurs musculaires, confusion, palpitations, dyskinésies, changements d'humeur, agitation

b) Antipsychotiques

Interactions pharmacocinétiques des antipsychotiques :

Antipsychotiques interagissant avec les cytochromes P450 ou la Pgp	Nature de l'interaction de l'antipsychotique avec les cytochromes P450 et la Pgp	Psychotropes concernés par l'interaction
halopéridol, thioridazine, chlorpromazine	inhibiteur du CYP2D6	aripiprazole, clomipramine, duloxetine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, lévomépromazine, métoclopramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol
halopéridol, quétiapine	inhibiteur de la Pgp	aripiprazole, citalopram, clozapine, imipramine, métoclopramide, rispéridone, venlafaxine

Effets secondaires et interactions pharmacodynamiques des antipsychotiques :

Classe	Effets secondaires communs	Interactions pharmacodynamiques
Antipsychotiques atypiques	<ul style="list-style-type: none"> - sédation, - prise de poids, - syndrome métabolique - allongement du QTc** - symptômes extrapyramidaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments allongeant le QTc** - Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène - Antihypertenseurs : risque d'hypotension posturale - Valproate, lithium : risque augmenté de prise de poids - Antiépileptiques : besoin d'adapter les posologies car risque d'abaissement du seuil épileptogène - Anticholinergiques pour certains antipsychotiques (olanzapine, chlorpromazine, clozapine, quétiapine, thioridazine)****

Risque de prise de poids et de troubles métaboliques des antipsychotiques atypiques²²⁵⁻²²⁸

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Olanzapine, clozapine	Quétiapine, rispéridone, paliperidone	Asenapine, amisulpride, aripiprazole, lurasidone, ziprasidone

Symptômes de sevrage possibles des antipsychotiques :

Agitation, agression, dyskinésies, hallucinations, nausées, sueurs, insomnie

c) Antiépileptiques

Interactions pharmacocinétiques des antiépileptiques

Antiépileptiques interagissant avec les cytochromes P450 ou la Pgp	Nature de l'interaction de l'antiépileptique avec les cytochromes P450 et la Pgp	Psychotropes concernés par l'interaction
valproate	inhibiteur du CYP2D6 et CYP2C9	aripirazole, clomipramine, duloxétine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, lévomépromazine, métopropramide, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, zuclopenthixol
carbamazépine	inducteur du CYP2C9, CYP3A4 et de la Pgp	alprazolam, aripirazole, citalopram, clonazépam, clozapine, diazépam, haloperidol, imipramine, lévomépromazine, métopropramide, mirtazapine, olanzapine, quétiapine, trazodone, zolpidem, rispéridone, venlafaxine, zuclopenthixol, zopiclone

d) Hypnotiques

Effets secondaires et interactions pharmacodynamiques des hypnotiques

Effets secondaires communs	Interactions pharmacodynamiques
- somnolence diurne, - cauchemars - vertiges	- Dépresseurs du SNC : risque de dépression du SNC***

e) Benzodiazépines

Effets secondaires et interactions pharmacodynamiques des benzodiazépines

Effets secondaires communs	Interactions pharmacodynamiques
- sédation, somnolence - confusion, vertiges - dépression respiratoire - chutes chez la personne âgée	- Dépresseurs du SNC : risque de dépression du SNC*** - Myorelaxants : effets myorelaxants renforcés

Symptômes de sevrage possible des benzodiazépines :

Insomnie rebond, anxiété, irritabilité, tremblements, convulsions, hallucinations, délire

*Liste des traitements sérotoninergiques :

- ISRS (antidépresseurs)
- IRSN (antidépresseurs)
- Triptans
- Buspirone
- Carbamazépine
- Fentanyl

- Lithium
- Mirtazapine
- Tramadol
- Trazodone
- Antidépresseurs tricycliques
- Valproate
- Métopropramide
- Millepertuis

**Risques de prolongation de l'intervalle QTc, torsades de pointes et autres arythmies des différents antipsychotiques:

Pas d'effet connu	Peu d'effet	Effets modérés	Effets élevés	Effets inconnus
aripiprazole, paliperidone	clozapine, flupentixol, fluphenazine, olanzapine, perphenazine, rispéridone, sulpiride	amisulpride, chlorpromazine, lurasidone, melperone, pericyazine, promazine, quétiapine, zotépine	halopéridol, pimozide, sertindole	pipotiazine, trifluoperazine, zuclopenthixol

Tiré du Sussex Partnership NHS²¹⁴

Autres psychotropes ayant un risque de prolongation de l'intervalle QTc :

- Amitriptyline
- Clomipramine
- Doxépine
- Imipramine
- Nortriptyline
- Fluoxétine
- Venlafaxine
- Paroxétine
- Citalopram
- Escitalopram
- Lithium

***Liste des traitements pouvant causer une dépression du SNC :

- Opioides
- Antipsychotiques sédatifs
- Hypnotiques
- Anxiolytiques/sédatifs
- Antidépresseurs
- Dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs)
- Analgésiques narcotiques
- Antiépileptiques
- Anesthésiques
- Antihistaminiques H1 sédatifs
- Alcool

****Liste de traitements anticholinergiques

- Agents antiparkinsonien
- Clomipramine
- Chlorpromazine
- Clozapine
- Olanzapine
- Quetiapine
- Thioridazine
- Hydroxyzine
- Butylscopolamine

(3) Traitements dont il faut systématiquement réévaluer l'indication et envisager une déprescription

- Antipsychotiques typiques sédatifs tels que clotiapine et levomepromazine
- Benzodiazépines sur le long terme (plus de 4 semaines)
- Antipsychotique pour un trouble du comportement sur le long terme (plus de 6 semaines)
- Carbamazépine
- Levetiracetam
- Topiramate
- Valproate
- IPP

Si une suppression n'est pas envisageable, en expliquer les raisons :

(4) Liste des traitements du patient

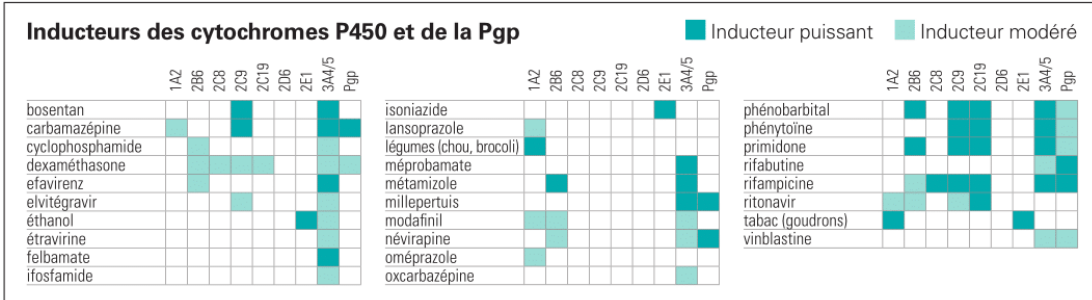
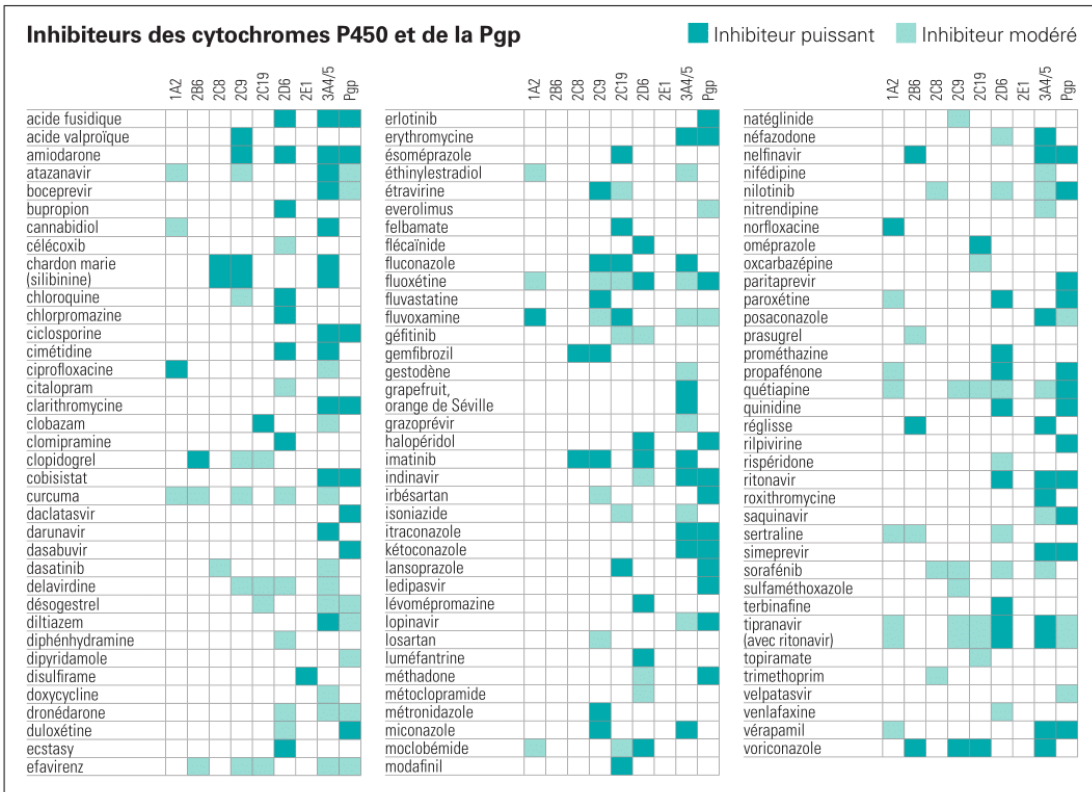
	Traitement 1	Traitement 2	Traitement 3	Traitement 4	Traitement 5	Traitement 6	Traitement 7
Indication du traitement							
Classe médicamenteuse (antidépresseur, antipsychotique, antiépileptique, hypnotique, benzodiazépine, autre)							
Quand le traitement a-t-il été initié ?							
Le patient prend-il un autre traitement pour la même indication ?							
Le patient prend-il un autre traitement de la même classe ?							

Y a-t-il un ou plusieurs traitements que prend le patient qui interagissent avec ce traitement - pharmacocinétique - pharmacodynamique							
Est-ce que le traitement améliore les symptômes ?							
Est-ce que le traitement réduit le risque de problèmes futurs ?							
Quels sont les risques du traitement ?							
Quels sont les risques d'arrêter le traitement ?							
Le traitement peut-il être remplacé par une intervention non-pharmacologique ?							

(5) Tableau de déprescription

Médicament à arrêter	Raison de l'arrêt	Date cible de l'arrêt	Paliers de réduction des doses	Fréquence des paliers	Paramètres à suivre	Fréquence des suivis	Potentiels symptômes de sevrage

(adapté des références ^{229,230})



Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9 ; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6 ; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple : la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale ; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré ; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple : la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance
 Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
 ☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, ✉ www.pharmacoclin.ch

9. Abréviations

TSA : troubles du spectre autistique

IMC : infirmité motrice cérébrale

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil

IPP : inhibiteurs de pompes à protons

SNC : système nerveux central

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

PK : interactions pharmacocinétiques

PD : interactions pharmacodynamiques

10. Tableau des effets secondaires

En cas d'effets indésirables, vérifier que ce n'est pas dû à un des traitements avant d'instaurer un nouveau traitement pour ce symptôme.

Apparition ou aggravation d'un symptôme depuis le début du traitement (tableau adapté des références²³²⁻

²³⁴⁾ :

	Pas présent	Léger	Modéré	Sévère	Non-évalué	Commentaires
Visage et tête						
Tics/grimace						
Vision floue ou double						
Clignement des yeux rapide/ mouvement rapide des yeux						
Maux de tête						
Salivation/baver						
Bouche sèche						
Parole ralentie, trouble de l'élocution						
Poitrine/nez/gorge						
Difficultés à respirer						
Enflure de la poitrine						
Écoulement mammaire						
Congestion nasale						
Maux de gorge						
Troubles de la déglutition						
Gastro-intestinal						
Troubles gastro-intestinaux (ex : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, ballonnements, nausées, vomissements)						
Augmentation ou diminution de l'appétit						
Prise ou perte de poids						
Sensation de goût anormale						
Moteur/musculo-squelettique/neurologique						
Diminution du balancement des bras						
Contorsion de la nuque ou du dos, torticolis, rigidité						
Troubles moteurs (ex : perte de l'équilibre, troubles de la motricité, vertiges, mouvements involontaires, ralentissements des mouvements, agitation, tremblements)						
Convulsions						
Engourdissement						
Fatigue, faiblesse, somnolence						
Peau						
Pâleur ou rougeur de la peau						
Irritation de la peau, éruptions cutanées, urticaire						
Perte des cheveux						
Contusions prononcées						
Diminution ou augmentation de la sudation						
Frissons						
Uro-génital						
Irrégularité ou disparition des menstruations						
Troubles sexuels (ex : modification de l'activité sexuelle, troubles de l'érection, anorgasmie)						
Troubles de la miction (ex : difficultés à uriner, douleur lors de la miction, rétention urinaire, augmentation de la miction, énurésie nocturne)						
Comportemental/psychologique						
Agitation, pleurs, cris, agressivité, irritabilité						
Confusion						
Tristesse						
Sédation, léthargie, somnolence						
Troubles du sommeil (augmentation du sommeil, insomnies, modification du rythme du sommeil, cauchemars)						
Hallucinations, délires						
Troubles de la concentration						

Fréquence cardiaque :

Tension artérielle :

Température :

Poids :

Léger : peu fréquent, pas toujours facile à détecter, peu incapacitant

Modéré : fréquent et facile à détecter et/ou incapacitant

Sévère : continu, intense, et/ou très incapacitant

Références

1. S. Lonchamp, F. Gerber, J. Desmeules, J-M Aubry, M. Kosel MB. TOP-ID: A Delphi technique guided development of a prescription and deprescription tool for adults with intellectual disabilities. *BMJ Open*. 2020;10(11).
2. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide - Cerebral Palsy (CP)*.; 2017. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
3. Bradley, Loh, Grier, Korossy, Cameron. *Health Watch Table – Autism Spectrum Disorder (ASD)*.; 2014. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
4. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide – Down’s Syndrome*.; 2018. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
5. Forster-Gibson, Berg. *Health Watch Table - Down Syndrome*.; 2011. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
6. Smith DS. Health Care Management of Adults with Down Syndrome. *Am Fam Physician*. 2001;64(6):1031-1038.
7. Palumbo ML, McDougle CJ. Pharmacotherapy of Down Syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. September 2018;14656566.2018.1529167. doi:10.1080/14656566.2018.1529167
8. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide - Fetal Alcohol Syndrome (FAS)*.; 2017. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
9. Tao, Temple, Casson, Kirkpatrick. *Health Watch Table - Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)*.; 2013. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
10. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide - Fragile X Syndrome (FXS)*.; 2017. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
11. Forster-Gibson, Berg. *Health Watch Table – Fragile X Syndrome*.; 2011. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
12. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide - Prader-Willi Syndrome (PWS)*.; 2017. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
13. Forster-Gibson, Berg. *Health Watch Table – Prader-Willi Syndrome (PWS)*.; 2011. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
14. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide - Williams Syndrome (WS)*.; 2017. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
15. Forster-Gibson, Berg. *Health Watch Table – Williams Syndrome*.; 2013. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
16. *Syndrome Specific Medical Health Check Guide - Rett-Syndrome (RTT)*.; 2017. <http://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/toolkits/health-check-toolkit.aspx>.
17. Forster-Gibson, Berg. *Health Watch Table – 22q11.2 Deletion Syndrome*.; 2011. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
18. Forster-Gibson, Berg. *Health Watch Table – Smith-Magenis Syndrome*.; 2011. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
19. Forster-Gibson, Berg, Korossy. *Health Watch Table – Angelman Syndrome (AS)*.; 2015. <http://ddprimarycare.surreyplace.ca/tools/health-watch-tables/>.
20. Herr K, Coyne PJ, Key T, et al. Pain Assessment in the Nonverbal Patient: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Manag Nurs*. 2006;7(2):44-52. doi:10.1016/j.pmn.2006.02.003
21. Pasero C, McCaffery M. No self-report means no pain-intensity rating. *Am J Nurs*. 2005;105(10):50-53.
22. Réseau douleur à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève. <http://www.hug-ge.ch/reseau-douleur>. Accessed April 17, 2017.
23. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-257. doi:10.1016/j.pain.2003.12.024
24. De Knecht NC, Pieper MJC, Lobbezoo F, et al. Behavioral pain indicators in people with intellectual disabilities: A systematic review. *J Pain*. 2013;14(9):885-896. doi:10.1016/j.jpain.2013.04.016
25. Dubois A, Capdevila X, Bringuier S, Pry R. Pain expression in children with an intellectual disability. *Eur J Pain*. 2010;14(6):654-660. doi:10.1016/j.ejpain.2009.10.013
26. Kankkunen P, Jänis P, Vehviläinen-Julkunen K. Pain assessment among non-communicating intellectually disabled people described by nursing staff. *Open Nurs J*. 2010;4:55-59. doi:10.2174/1874434601004010055
27. Zwakhalen SMGG, Van Dongen KAJJ, Hamers JPHH, Abu-Saad HH. Pain assessment in intellectually disabled people: Non-verbal indicators. *J Adv Nurs*. 2004;45(3):236-245. doi:10.1046/j.1365-2648.2003.02884.x
28. Breau LM, Camfield CS, McGrath PJ, Finley GA. The incidence of pain in children with severe cognitive impairments. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(12):1219-1226. doi:10.1001/archpedi.157.12.1219
29. Weissman-Fogel I, Roth A, Natan-Raav K, Lotan M. Pain experience of adults with intellectual disabilities - caregiver reports. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(10):914-924. doi:10.1111/jir.12194
30. Rondi F, Marrimpoey P, Belot M, et al. Échelle EDAAP 1. La douleur de la personne polyhandicapée : la comprendre et évaluer ses spécificités d'expression par une échelle. *Mot Cérébrale Réadaptation, Neurol du Développement*. 2008;29(2):45-52. doi:10.1016/j.motcer.2008.04.003

31. Jutand M-A, Gallois A, Léger J, et al. Echelle EDAAP 2: validation statistique d'une grille d'évaluation de l'expression de la douleur chez les adultes ou adolescents polyhandicapés. *Mot Cérébrale Réadaptation, Neurol du Développement*. 2008;29(3):93-100. doi:10.1016/j.motcer.2008.07.003
32. Breau LM, McGrath PJ, Camfield C, Rosmus C, Finley G a. Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(9):609-616. doi:10.1017/S0012162200001146
33. Centre for Developmental Disability Studies. *Health Care in People with Intellectual Disability Guidelines for General Practitioners*. Sydney; 2006. https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0016/231514/Health_Care_in_People_with_Intellectual_Disability_Guidelines.pdf. Accessed April 11, 2017.
34. Baldrige KH, Andrasik F. Pain assessment in people with intellectual or developmental disabilities. *Am J Nurs*. 2010;110(12):27-28. doi:10.1097/01.NAJ.0000391236.68263.90 [doi]
35. De Winter CF, Jansen AAC, Evenhuis HM. Physical conditions and challenging behaviour in people with intellectual disability: A systematic review. *J Intellect Disabil Res*. 2011;55(7):675-698. doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01390.x
36. INSERM. *Déficiences Intellectuelles. Synthèse et Recommandations*. Inserm. Paris: Inserm; 2016.
37. Terstegen C, Koot HM, De Boer JB, Tibboel D. Measuring pain in children with cognitive impairment: Pain response to surgical procedures. *Pain*. 2003;103(1-2):187-198. doi:10.1016/S0304-3959(02)00453-0
38. De Knecht N, Scherder E. Pain in adults with intellectual disabilities. *Pain*. 2011;152(5):971-974. doi:10.1016/j.pain.2010.11.001
39. Bull MJ. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406. doi:10.1542/peds.2011-1605
40. Hennequin M, Morin C, Feine J. Pain expression and stimulus localisation in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000;356(9245):1882-1887. doi:10.1016/S0140-6736(00)03259-1
41. McGuire BE, Defrin R. Pain perception in people with Down syndrome: a synthesis of clinical and experimental research. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:194. doi:10.3389/fnbeh.2015.00194
42. Forster-Gibson, Berg. Tableaux de suivi santé syndrome de Down. Surrey Centre. http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/Syndrome_de_Down.pdf. Published 2011. Accessed January 26, 2018.
43. Myers SM, Johnson CP. Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1162-1182. doi:10.1542/peds.2007-2362
44. Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev*. 2007;29(5):257-272. doi:10.1016/j.braindev.2006.09.003
45. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TCK. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia*. 2000;55(1):32-41. doi:10.1046/j.1365-2044.2000.01065.x
46. Trotter TL. Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*. 2005;116(3):771-783. doi:10.1542/peds.2005-1440
47. Forster-Gibson, Berg. Tableau de suivi de santé Prader Willi. Surrey Centre. [http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/Syndrome_de_Prader-Willi_\(SPW\).pdf](http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/Syndrome_de_Prader-Willi_(SPW).pdf). Published 2011.
48. Hersh JH, Saul RA. Clinical Report — Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 2011;127(5):994-1006. doi:10.1542/peds.2010-3500
49. Forster-Gibson, Berg. Tableau de suivi de santé X fragile. Surrey Centre. http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/PC-Syndrome-fragilex-FR.pdf. Published 2011.
50. Forster-Gibson, Berg. Tableau de suivi de santé syndrome de Williams. Surrey Centre. http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary_Care/HWT_Syndrome_de_Williams_2014_Fr.pdf. Published 2011.
51. Lin CH, Yen YC, Chen MC, Chen CC. Depression and pain impair daily functioning and quality of life in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:173-178. doi:10.1016/j.jad.2014.03.039
52. Brnabic A, Lin C, Monkul ES, Dueñas H, Raskin J. Major depressive disorder severity and the frequency of painful physical symptoms: a pooled analysis of observational studies. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1891-1897. doi:10.1185/03007995.2012.748654
53. Gerrits MMJG, Van Oppen P, Van Marwijk HWJ, Penninx BWJH, Van Der Horst HE. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2014;155(1):53-59. doi:10.1016/j.pain.2013.09.005
54. compendium.ch. <http://compendium.ch/home/fr>. Accessed April 17, 2017.
55. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
56. HAS. *Prise En Charge Du Patient Adulte Se Plainant d'insomnie En Médecine Générale - Recommandations Pour La Pratique Clinique.*; 2006. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_synthese_des_recommandations.pdf. Accessed March 29, 2018.
57. Stores G, Stores R. Sleep disorders and their clinical significance in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):126-130. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04422.x
58. Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(5):527-535. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x

59. Schutte-rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Ph D, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):307-349.
60. Buchfuhrer MJ. Strategies for the treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):776-790. doi:10.1007/s13311-012-0139-4
61. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Adults—An Update for 2012: Practice Parameters with an Evidence-Based Systematic Review and Meta-Analyses. *Sleep*. 2012;35(August). doi:10.5665/sleep.1988
62. Gupta R, Das S, Gujar K, Mishra K, Gaur N, Majid A. Clinical Practice Guidelines for Sleep Disorders. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(5):116. doi:10.4103/0019-5545.196978
63. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature and possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):403-411. doi:10.1016/j.smrv.2009.02.003
64. Brown KM, Malow BA. Pediatric Insomnia. *Chest*. 2016;149(5):1332-1339. doi:10.1378/chest.15-0605
65. Singh K, Zimmerman AW. Sleep in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(2):113-125. doi:10.1016/j.spen.2015.03.006
66. Elrod MG, Hood BS. Sleep Differences Among Children With Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Peers. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(3):166-177. doi:10.1097/DBP.0000000000000140
67. Grigg-Damberger M, Ralls F. Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(6):616-625. doi:10.1097/MCP.0b013e328365ab89
68. Camfferman D, Doug McEvoy R, O'Donoghue F, Lushington K. Prader Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev*. 2008;12(1):65-75. doi:10.1016/j.smrv.2007.08.005
69. Čalić A, Peterlin B. Epigenetics and Bruxism: Possible Role of Epigenetics in the Etiology of Bruxism. *Int J Prosthodont*. 28(6):594-599.
70. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Co-occurrence in the Pediatric Population. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):403-409. doi:10.5664/jcsm.3616
71. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26. doi:10.1038/gim.0b013e31822bead0
72. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader–Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):568-573. doi:10.1097/MCP.0b013e32833ef547
73. Ganjavi H, Shapiro CM. Hypocretin/Orexin: A Molecular Link Between Sleep, Energy Regulation, and Pleasure. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):413-419. doi:10.1176/jnp.2007.19.4.413
74. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):209-217. doi:10.1002/ppul.10152
75. Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, et al. Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader–Willi Syndrome. *Sleep*. 2017;40(12). doi:10.1093/sleep/zsx162
76. Kotagal S, Gibbons VP, Stith JA. Sleep abnormalities in patients with severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(4):304-311.
77. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical Prognostic Messages From a Systematic Review on Cerebral Palsy. *Pediatrics*. 2012;130(5). doi:10.1542/peds.2012-0924
78. Simard-Tremblay E, Constantin E, Gruber R, Brouillette RT, Shevell M. Sleep in Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2011;26(10):1303-1310. doi:10.1177/0883073811408902
79. Pruitt DW, Tsai T. Common Medical Comorbidities Associated with Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009;20(3):453-467. doi:10.1016/j.pmr.2009.06.002
80. Fitzgerald DA, Follett J, Van Asperen PP. Assessing and managing lung disease and sleep disordered breathing in children with cerebral palsy. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(1):18-24. doi:10.1016/j.prrv.2008.10.003
81. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Dev Disabil*. 2016;57:181-192. doi:10.1016/j.ridd.2016.06.018
82. Konstantinopoulou S, Tapia IE, Kim JY, et al. Relationship between obstructive sleep apnea cardiac complications and sleepiness in children with Down syndrome. *Sleep Med*. 2016;17:18-24. doi:10.1016/j.sleep.2015.09.014
83. Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. Sleep-Disordered Breathing in Down Syndrome. *Chest*. 2015;147(2):570-579. doi:10.1378/chest.14-0266
84. Baumer N, Davidson EJ. Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(4):428-434. doi:10.1097/MOP.0000000000000122
85. Chin CJ, Khami MM, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):899-904. doi:10.1016/j.ijporl.2014.03.012
86. Ramia M, Musharrafieh U, Khaddage W, Sabri A. Revisiting Down syndrome from the ENT perspective: review of literature and recommendations. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(5):863-869. doi:10.1007/s00405-013-2563-4
87. Malt EA, Charlotte R, Trine D, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2013;3(133):290-294.
88. Malik V, Verma RU, Joshi V, Sheehan PZ. An evidence-based approach to the 12-min consultation for a child with Down's syndrome. *Clin Otolaryngol*. 2012;37(4):291-296. doi:10.1111/j.1749-4486.2012.02482.x
89. Rodman R, Pine HS. The Otolaryngologist's Approach to the Patient with Down Syndrome. *Otolaryngol Clin North*

- Am. 2012;45(3):599-629. doi:10.1016/j.otc.2012.03.010
90. Churchill SS, Kieckhefer GM, Landis CA, Ward TM. Sleep measurement and monitoring in children with Down syndrome: A review of the literature, 1960–2010. *Sleep Med Rev.* 2012;16(5):477-488. doi:10.1016/j.smr.2011.10.003
 91. Rosen D. Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):1. doi:10.1097/MCP.0b013e32834ba9c0
 92. Hayes C. Down syndrome: caring holistically in primary health care. *Br J Community Nurs.* 2007;12(9):404-410. doi:10.12968/bjcn.2007.12.9.27233
 93. Fan Z, Ahn M, Roth HL, Li L, Vaughn B V. Sleep Apnea and Hypoventilation in Patients with Down Syndrome: Analysis of 144 Polysomnogram Studies. *Child (Basel, Switzerland).* 2017;4(7). doi:10.3390/children4070055
 94. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3).
 95. Dr Marie-Jo Challamel. Réseau lucioles - Agenda du sommeil. <https://www.reseau-lucioles.org/agenda-de-sommeil/>. Published 2011. Accessed January 12, 2018.
 96. Réseau Morphée. http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/01/agenda_2p.pdf. Accessed January 24, 2018.
 97. HAS. Agenda sommeil - éveil. HAS (Haute Autorité de Santé). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/agenda_sommeil-veille.pdf. Accessed March 29, 2018.
 98. Surrey Place Centre, Canada. <http://www.surreyplace.on.ca/resources-publications/primary-care/outils-a-l'intention-des-dispensateurs-de-soins/>. Accessed January 25, 2018.
 99. NICE guideline. *Challenging Behaviour and Learning Disabilities: Prevention and Interventions for People with Learning Disabilities Whose Behaviour Challenges.*; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng11/resources/challenging-behaviour-and-learning-disabilities-prevention-and-interventions-for-people-with-learning-disabilities-whose-behaviour-challenges-pdf-1837266392005>.
 100. Braam W, Didden R, Smits M, Curfs L. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *J Intellect Disabil Res.* 2008;52(3):256-264. doi:10.1111/j.1365-2788.2007.01016.x
 101. Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschieler K. Brief report: melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(4):469-472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959427>. Accessed May 30, 2018.
 102. Sajith SG, Clarke D. Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51(1):2-13. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00893.x
 103. Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):483-487. doi:10.1097/MCG.0b013e3182419db9
 104. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, et al. American gastroenterological association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):211-217. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.029
 105. Lembo A, Camilleri M. Chronic Constipation. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1360-1368. doi:10.1056/NEJMra020995
 106. Rao SSC, Meduri K. What is necessary to Diagnose Constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;23(1):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
 107. Ridha Z, Quinn R, Croaker GDH. Predictors of slow colonic transit in children. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(2):137-142. doi:10.1007/s00383-014-3651-2
 108. S. Bell, M. Emly, K. Graham, et al. *Management of Chronic Constipation of Adults within the Community.*; 2016. <https://www.ndti.org.uk/uploads/files/ConstipationGuideline2016.pdf>.
 109. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383-1391.e5. doi:10.1053/j.gastro.2008.08.045
 110. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Managing gastro-oesophageal reflux disease in adults. 2017;(March). <http://pathways.nice.org.uk/pathways/dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-%0Adisease>.
 111. Examens de base en cas de diarrhée > 4 semaines. http://www.gastro.medline.ch/Depistage/_diagnostic/Diarrhee_4_semaines/Anamnese_et_examens_de_base/Examens_de_base_en_cas_de_diarrhee_4_semaines.php. Accessed May 30, 2017.
 112. Fine K, Schiller L. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1461-1463. doi:10.1016/S0016-5085(99)70512-3
 113. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *J Biomed Sci.* 2015;22(1):41. doi:10.1186/s12929-015-0138-y
 114. Baikie G, Ravikumara M, Downs J, et al. Gastrointestinal Dysmotility in Rett Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):244-251. doi:10.1097/MPG.0000000000000200
 115. Borghi E, Borgo F, Severgnini M, Savini M, Casiraghi M, Vignoli A. Rett Syndrome: A Focus on Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):344. doi:10.3390/ijms18020344
 116. Byard RW. Forensic issues in Down syndrome fatalities. *J Forensic Leg Med.* 2007;14(8):475-481. doi:10.1016/j.jflm.2007.01.001
 117. Carbone PS, Young PC, Stoddard GJ, Wilkes J, Trasande L. A Comparison of Ambulatory Care Sensitive

- Hospitalizations Among Children With and Without Autism Spectrum Disorder. *Acad Pediatr*. 2015;15(6):626-635. doi:10.1016/j.acap.2015.07.006
118. Cerqueira RM, Rocha CM, Fernandes CD, Correia MR. Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):868-871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20545028>. Accessed May 19, 2017.
 119. Cooper-Brown L, Copeland S, Dailey S, et al. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):147-157. doi:10.1002/ddrr.19
 120. Costa Gomes R, Cerqueira Maia J, Fernando Arrais R, et al. The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):178-185. doi:10.3109/00365521.2015.1079645
 121. Doshi-Velez F, Avillach P, Palmer N, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Patients with Autism Spectrum Disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):1. doi:10.1097/MIB.0000000000000502
 122. Faulks D, Mazille M-N, Collado V, Veyrune J-L, Hennequin M. Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 2: management. *J Oral Rehabil*. 2008;35(11):863-869. doi:10.1111/j.1365-2842.2008.01878.x
 123. Freeman S, Torfs C, Romitti P, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet*. 2009;75(2):180-184. doi:10.1111/j.1399-0004.2008.01110.x
 124. Friedmacher F, Puri P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(9):937-946. doi:10.1007/s00383-013-3361-1
 125. Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):248-254. doi:10.1016/j.dld.2015.11.026
 126. Garavelli L, Mainardi P. Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):42. doi:10.1186/1750-1172-2-42
 127. Hagopian LP, Rooker GW, Rolider NU. Identifying empirically supported treatments for pica in individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2011;32(6):2114-2120. doi:10.1016/j.ridd.2011.07.042
 128. Hall SS, Arron K, Sloneem J, Oliver C. Health and sleep problems in Cornelia de Lange Syndrome: A case control study. *J Intellect Disabil Res*. 2008;52(5):458-468. doi:10.1111/j.1365-2788.2008.01047.x
 129. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia*. 2017;182(3-4):349-363. doi:10.1007/s11046-016-0068-6
 130. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, et al. Fragile X Syndrome: A Review of Associated Medical Problems. *Pediatrics*. 2014;134(5):995-1005. doi:10.1542/peds.2013-4301
 131. Kuhlmann L, Joensson IM, Froekjaer JB, Krogh K, Farholt S. A descriptive study of colorectal function in adults with Prader-Willi Syndrome: high prevalence of constipation. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):63. doi:10.1186/1471-230X-14-63
 132. Lang R, Mulloy A, Giesbers S, et al. Behavioral interventions for rumination and operant vomiting in individuals with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil*. 2011;32(6):2193-2205. doi:10.1016/j.ridd.2011.06.011
 133. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):572-575. doi:10.1097/MCO.0000000000000228
 134. Lázaro CP, Pondé MP, Rodrigues LEA. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2016;38(3):243-246. doi:10.1590/1516-4446-2015-1777
 135. Li Q, Zhou J-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131-139. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.013
 136. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361. doi:10.3748/wjg.v22.i1.361
 137. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down Syndrome Is Associated with Elevated Risk of Celiac Disease: A Nationwide Case-Control Study. *J Pediatr*. 2013;163(1):237-242. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.087
 138. Martinelli M, Staiano A. Motility Problems in the Intellectually Challenged Child, Adolescent, and Young Adult. 2011;40(4). doi:10.1016/j.gtc.2011.09.009
 139. Matson JL, Hattier MA, Belva B, Matson ML. Pica in persons with developmental disabilities: Approaches to treatment. *Res Dev Disabil*. 2013;34(9):2564-2571. doi:10.1016/j.ridd.2013.05.018
 140. McCarron M, Swinburne J, Burke E, McGlinchey E, Carroll R, McCallion P. Patterns of multimorbidity in an older population of persons with an intellectual disability: Results from the intellectual disability supplement to the Irish longitudinal study on aging (IDS-TILDA). *Res Dev Disabil*. 2013;34(1):521-527. doi:10.1016/j.ridd.2012.07.029
 141. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(8):873-883. doi:10.1007/s00383-008-2188-7
 142. Morad M, Nelson NP, Merrick J, Davidson PW, Carmeli E. Prevalence and risk factors of constipation in adults with intellectual disability in residential care centers in Israel. *Res Dev Disabil*. 2007;28(6):580-586. doi:10.1016/j.ridd.2006.08.002
 143. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and Nutritional Problems Occur Frequently Throughout Life in Girls and Women With Rett Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):292-298. doi:10.1097/MPG.0b013e31824b6159
 144. Ptomey LT, Wittenbrook W. Position of the academy of nutrition and dietetics: Nutrition services for individuals

- with intellectual and developmental disabilities and special health care needs. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(4):593-608. doi:10.1016/j.jand.2015.02.002
145. Puspongoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2015;104(11):e500-e505. doi:10.1111/apa.13108
 146. Rintala RJ, Pakarinen MP. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(4):336-343. doi:10.1053/j.sempedsurg.2012.07.008
 147. Rosenfeld CS. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(10):1557-1571. doi:10.1124/dmd.115.063826
 148. Saito Y, Kobayashi M, Itoh M, et al. Reflections on the brainstem dysfunction in neurologically disabled children. *Brain Dev*. 2009;31(7):529-536. doi:10.1016/j.braindev.2009.01.009
 149. Sezer T, Balcı O, Özçay F, Bayraktar N, Alehan F. Is Celiac Disease an Etiological Factor in Children with Nonsyndromic Intellectual Disability? *J Child Neurol*. 2016;31(3):285-288. doi:10.1177/0883073815589759
 150. Stagi S, Lapi E, D'Avanzo MG, et al. Coeliac disease and risk for other autoimmune diseases in patients with Williams-Beuren syndrome. *BMC Med Genet*. 2014;15(1):61. doi:10.1186/1471-2350-15-61
 151. Størdal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of Coeliac Disease and Comorbidity in Norwegian Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):467-471. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a455dd
 152. Travassos D, van Herwaarden-Lindeboom M, van der Zee DC. Hirschsprung's Disease in Children with Down Syndrome: a Comparative Study. *Eur J Pediatr Surg*. 2011;21(04):220-223. doi:10.1055/s-0031-1271735
 153. Vande Velde S, Van Biervliet S, Van Goethem G, De Looze D, Van Winckel M. Colonic transit time in mentally retarded persons. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(7):867-871. doi:10.1007/s00384-010-0928-3
 154. von Gontard A, Pirrung M, Niemczyk J, Equit M. Incontinence in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr Urol*. 2015;11(5):264.e1-264.e7. doi:10.1016/j.jpuro.2015.04.015
 155. Weijerman ME, De Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down Syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(12):1445-1452. doi:10.1007/s00431-010-1253-0
 156. Sullivan WF, Berg JM, Bradley E, et al. Primary care of adults with developmental disabilities: Canadian consensus guidelines. *Can Fam Physician*. 2011;57(5):541-553, e154-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571716>. Accessed January 26, 2018.
 157. Food diary - Stanford Health Care. Stanford Health Care. <https://stanfordhealthcare.org/content/dam/SHC/for-patients-component/programs-services/clinical-nutrition-services/docs/pdf-fooddiary.pdf>. Published 2012.
 158. Tableau des selles - Surrey Place Centre. [http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary Care/2Selles_tableau_de_suivi_mensuel.pdf](http://www.surreyplace.on.ca/documents/Primary%20Care/2Selles_tableau_de_suivi_mensuel.pdf). Published 2013. Accessed January 31, 2018.
 159. Polypharmacy guidance. <http://www.polypharmacy.scot.nhs.uk/polypharmacy-guidance-medicines-review/for-healthcare-professionals/hot-topics/>. Accessed May 15, 2020.
 160. Robertson J, Baines S, Emerson E, Hatton C. Constipation management in people with intellectual disability: A systematic review. *J Appl Res Intellect Disabil*. 31(5):709-724. doi:10.1111/jar.12426
 161. Peter J Kahrilas. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults - UpToDate. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?search=reflux&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H3035363942. Published 2018. Accessed April 24, 2018.
 162. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). *Mental Health Problems in People with Learning Disabilities*.; 2016. nice.org.uk/guidance/ng54.
 163. Deb S, Kwok H, Bertelli M, et al. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry*. 2009;8(3):181-186. doi:10.1002/j.2051-5545.2009.tb00248.x
 164. J-M. L, M. M, J-J. D, D. G, M. M, G. F. *Analyse de 25 Itinéraires de Personnes En Situation de Handicap Intellectuel Sévère, Ayant Été Accompagnées Vers Une Réduction Significative de Troubles Sévères Du Comportement*.; 2017.
 165. Deb S. Mental health and epilepsy among adults with intellectual disabilities. In: Bouras N, Holt G, eds. *Psychiatric and Behavioural Disorders in Intellectual and Developmental Disabilities*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007:238-251. doi:10.1017/CBO9780511543616.016
 166. Royal College of Psychiatrists BP, Society and Royal College of Speech and Language Therapists. *Challenging Behaviour: A Unified Approach*.; 2007. http://www.bps.org.uk/sites/default/files/documents/challenging_behaviour_-_a_unified_approach.pdf.
 167. Bosch J, Van Dyke DC, Smith SM, Poulton S. Role of Medical Conditions in the Exacerbation of Self-Injurious Behavior: An Exploratory Study. *Ment Retard*. 1997;35(2):124-130. doi:10.1352/0047-6765(1997)035<0124:ROMCIT>2.0.CO;2
 168. Ryan R, Sunada K. Medical evaluation of persons with mental retardation referred for psychiatric assessment. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19(4):274-280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327256>. Accessed October 25, 2017.
 169. van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Walsh PN. Managing health problems in people with intellectual disabilities. *BMJ*. 2008;337.
 170. Fletcher RJ, Barnhill J, Cooper S-A. *DM-ID 2 Diagnostic Manual - Intellectual Disability: A Textbook of Diagnosis of Mental Disorders in Persons with Intellectual Disability*. NADD Press; 2016.
 171. Afia Ali, Jessica Blickwedel, Angela Hassiotis. Interventions for challenging behaviour in intellectual disability. *Adv*

- Psychiatr Treat.* 2014;20:184-192. doi:10.1192/apt.bp.113.011577
172. Ageranioti-Bélangier S, Brunet S, D'Anjou G, Tellier G, Boivin J, Gauthier M. Behaviour disorders in children with an intellectual disability. *Paediatr Child Health.* 2012;17(2):84-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372399>. Accessed September 22, 2017.
 173. Kerr M, Gil-Nagel A, Glynn M, Mula M, Thompson R, Zuberi SM. Treatment of behavioral problems in intellectually disabled adult patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54:34-40. doi:10.1111/epi.12103
 174. Peter Z, Oliphant ME, Fernandez T V. Motor stereotypies: A pathophysiological review. *Front Neurosci.* 2017;11. doi:10.3389/fnins.2017.00171
 175. Rizzo R, Pavone P. Aripiprazole for the treatment of irritability and aggression in children and adolescents affected by autism spectrum disorders. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(8):867-874. doi:10.1080/14737175.2016.1211007
 176. Minshawi NF, Hurwitz S, Morriss D, McDougle CJ. Multidisciplinary Assessment and Treatment of Self-Injurious Behavior in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability: Integration of Psychological and Biological Theory and Approach. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(6):1541-1568. doi:10.1007/s10803-014-2307-3
 177. Powis L, Oliver C. The prevalence of aggression in genetic syndromes: A review. *Res Dev Disabil.* 2014;35(5):1051-1071. doi:10.1016/j.ridd.2014.01.033
 178. Jinnah HA, Visser JE, Harris JC, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain.* 2006;129(Pt 5):1201-1217. doi:10.1093/brain/awl056
 179. Costales JL, Simon AB, Stratigos KA. Intellectual Developmental Disorders in Children and into Adulthood. In: *Mount Sinai Expert Guides: Psychiatry, First Edition.* John Wiley & Sons, Ltd; 2017:233-241.
 180. Madruga-Garrido M, Mir P. Tics and Other Stereotyped Movements as Side Effects of Pharmacological Treatment. In: *International Review of Neurobiology.* Vol 112. ; 2013:481-494. doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00016-0
 181. Coplan J, Gugger JJ, Tasleem H. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. *J Affect Disord.* 2013;150(3):868-871. doi:10.1016/j.jad.2013.04.053
 182. Einfeld SL. Systematic management approach to pharmacotherapy for people with learning disabilities. *Adv Psychiatr Treat.* 2001;7(1):43-49. doi:10.1192/apt.7.1.43
 183. Bhaumik S, Branford D, Barrett M, Gangadharan SK. *The Frith Prescribing Guidelines for People with Intellectual Disability.* <https://www.wiley.com/en-us/The+Frith+Prescribing+Guidelines+for+People+with+Intellectual+Disability%2C+3rd+Edition-p-9781118897201>. Accessed January 30, 2018.
 184. McGilvery S, Sweetland D. Intellectual Disability and Mental Health: A Training Manual in Dual Diagnosis. *Adv Ment Heal Intellect Disabil.* 2011;7(4):251-252. doi:10.1108/AMHID-03-2013-0018
 185. Baudewijns L, Ronsse E, Verstraete V, Sabbe B, Morrens M, Bertelli MO. Problem behaviours and Major Depressive Disorder in adults with intellectual disability and autism. *Psychiatry Res.* 2018;270:769-774. doi:10.1016/j.psychres.2018.10.039
 186. Chitty KM, Evans E, Torr JJ, et al. Central nervous system medication use in older adults with intellectual disability: Results from the successful ageing in intellectual disability study. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2016;50(4):352-362. doi:10.1177/0004867415587951
 187. Deb S, Unwin GL. Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(5):461-466. doi:10.1097/YCO.0b013e3282ab9952
 188. Tyrer P, Oliver-Africano P, Romeo R, et al. Neuroleptics in the treatment of aggressive challenging behaviour for people with intellectual disabilities: a randomised controlled trial (NACHBID). *Health Technol Assess (Rockv).* 2009;13(21):iii-iv, ix-xi, 1-54. doi:10.3310/hta13210
 189. Tsiouris JA, Kim S-Y, Brown WT, Pettinger J, Cohen IL. Prevalence of Psychotropic Drug Use in Adults with Intellectual Disability: Positive and Negative Findings from a Large Scale Study. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(3):719-731. doi:10.1007/s10803-012-1617-6
 190. Rana F, Gormez A, Varghese S. Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* ; 2013. doi:10.1002/14651858.CD009084.pub2
 191. Zarcone JR, Lindauer SE, Morse PS, et al. Effects of Risperidone on Destructive Behavior of Persons With Developmental Disabilities: III. Functional Analysis. *Am J Ment Retard.* 2004;109(4):310. doi:10.1352/0895-8017(2004)109<310:EORODB>2.0.CO;2
 192. Matson JL, Neal D. Psychotropic medication use for challenging behaviors in persons with intellectual disabilities: An overview. *Res Dev Disabil.* 2009;30(3):572-586. doi:10.1016/j.ridd.2008.08.007
 193. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z, et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9606):57-63. doi:10.1016/S0140-6736(08)60072-0
 194. Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive Behaviour in Adults with Intellectual Disability. *CNS Drugs.* 2009;23(11):903-913. doi:10.2165/11310930-000000000-00000
 195. Tsiouris JA. Pharmacotherapy for aggressive behaviours in persons with intellectual disabilities: treatment or mistreatment? *J Intellect Disabil Res.* 2010;54(1):1-16. doi:10.1111/j.1365-2788.2009.01232.x
 196. Bowering DL, Totsika V, Hastings RP, Toogood S, Griffith GM. Challenging behaviours in adults with an intellectual disability: A total population study and exploration of risk indices. *Br J Clin Psychol.* 2017;56(1):16-32. doi:10.1111/bjc.12118
 197. Aman MG, Gharabawi GM. Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to

- atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(9):1197-1210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367046>. Accessed January 29, 2018.
198. Amore M, Bertelli M, Villani D, Tamborini S, Rossi M. Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study. *J Intellect Disabil Res*. 2011;55(2):210-218. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01352.x
 199. Deb S, Unwin G, Deb T. Characteristics and the trajectory of psychotropic medication use in general and antipsychotics in particular among adults with an intellectual disability who exhibit aggressive behaviour. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(1):11-25. doi:10.1111/jir.12119
 200. Gagiano C, Read S, Thorpe L, Eerdeken M, Van Hove I. Short- and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behavior disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(3):629-636. doi:10.1007/s00213-004-2093-2
 201. Häßler F, Reis O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(3):265-272. doi:10.1002/ddrr.119
 202. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, et al. A Crossover Study of Risperidone in Children, Adolescents and Adults with Mental Retardation. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(3):401-411. doi:10.1007/s10803-006-0078-1
 203. Ruedrich SL, Swales TP, Rossvanes C, Diana L, Arkadiev V, Lim K. Atypical antipsychotic medication improves aggression, but not self-injurious behaviour, in adults with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2007;0(0):070808045409002-??? doi:10.1111/j.1365-2788.2007.00981.x
 204. Zarcone JR, Hellings JA, Crandall K, et al. Effects of Risperidone on Aberrant Behavior of Persons With Developmental Disabilities: I. A Double-Blind Crossover Study Using Multiple Measures. *Am J Ment Retard*. 2001;106(6):525. doi:10.1352/0895-8017(2001)106<0525:EOROAB>2.0.CO;2
 205. Janowsky DS, Barnhill LJ, Davis JM. Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1258-1265. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14658977>. Accessed January 29, 2018.
 206. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. informa healthcare; 2009. http://fac.ksu.edu.sa/sites/default/files/Prescribing_Guidelines11.pdf. Accessed March 6, 2018.
 207. Royal College of Psychiatrists. *Psychotropic Drug Prescribing for People with Intellectual Disability, Mental Health Problems and/or Behaviours That Challenge: Practice Guidelines.*; 2016.
 208. Deb S, Clarke D, Unwin G. *Using Medication to Manage Behaviour Problems among Adults with a Learning Disability.*; 2006. <http://www.birmingham.ac.uk/research/activity/ld-medication-guide/index.aspx>. Accessed July 29, 2019.
 209. A. Solida, P. Conus, E. Choong, F. Vandenberghe, A. Delacrétaç, A. Glatard CE. Suivi des effets secondaires (notamment métaboliques) lors de traitement par des psychotropes. CHUV. <http://www.chuv.ch/psychiatrie/dp-uppc-suivi-effets-secondaires-06dec2016.pdf>. Published 2016. Accessed January 26, 2018.
 210. Hirsch L, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6).
 211. WHO | Combination of two or more antipsychotic medications for psychotic disorders. WHO. http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/psychosis/q2/en/. Published 2012. Accessed November 6, 2017.
 212. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Prevention and Management - NICE Clinical Guideline.*; 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>.
 213. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(07):1083-1093. doi:10.1017/S1461145712000399
 214. Gail Kavanagh, Graham Brown, Iftekhar Khan, et al. *Guidance on the Use of Antipsychotics.*; 2015. https://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/antipsychotic_guidelines_version_3.2_-_oct_15_-_with_new_hdat_form_added_-_dec_16_0.pdf. Accessed November 6, 2017.
 215. Argo TR, Crismon BML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B. *Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual Sschizophrenia Treatment Algorithms.*; 2008. <https://www.jpshhealthnet.org/sites/default/files/tmapalgorithmforschizophrenia.pdf>.
 216. Sivagnanam G. Deprescription: The prescription metabolism. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(3):133. doi:10.4103/0976-500X.189680
 217. Page AT, Potter K, Clifford R, Etherton-Bear C. Deprescribing in older people. *Maturitas*. 2016;91:115-134. doi:10.1016/j.maturitas.2016.06.006
 218. McGrath K, Hajjar ER, Kumar C, Hwang C, Salzman B. Deprescribing: A simple method for reducing polypharmacy. *J Fam Pract*. 2017;66(7):436-445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700758>. Accessed November 13, 2017.
 219. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
 220. Sheehan R, Hassiotis A. Reduction or discontinuation of antipsychotics for challenging behaviour in adults with intellectual disability : a systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(3):238-256. doi:10.1016/S2215-0366(16)30191-2
 221. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560. doi:10.1177/0706743716659417

222. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34-S50. doi:10.4103/0019-5545.196973
223. Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013881. doi:10.1136/BMJOPEN-2016-013881
224. Overview | Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>. Accessed April 8, 2019.
225. Bak M, Franssen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94112. doi:10.1371/journal.pone.0094112
226. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2016;30(8):717-748. doi:10.1177/0269881116645254
227. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring, and healthcare implications. *Am Heal drug benefits*. 2011;4(5):292-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126357>. Accessed January 30, 2018.
228. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(5):460-466. doi:10.1097/MED.0b013e32833de61c
229. Ailabouni N, Mangin D, Nishtala PS. Deprescribing anticholinergic and sedative medicines: protocol for a Feasibility Trial (DEFEAT-polypharmacy) in residential aged care facilities. *BMJ Open*. 2017;7(4):e013800. doi:10.1136/bmjopen-2016-013800
230. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med*. 2017;38:3-11. doi:10.1016/j.ejim.2016.12.021
231. Tableau des interactions médicamenteuses. https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicame nteuses_et_cyp450.pdf. Accessed September 1, 2017.
232. Kalachnik JE. Measuring side effects of psychopharmacologic medication in individuals with mental retardation and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1999;5(4):348-359. doi:10.1002/(SICI)1098-2779(1999)5:4<348::AID-MRDD13>3.0.CO;2-N
233. Matson JL, Cervantes PE. Current status of the Matson Evaluation of Drug Side Effects (MEDS). *Res Dev Disabil*. 2013;34(5):1849-1853. doi:10.1016/j.ridd.2013.02.030
234. Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):238-243. doi:10.1177/0269881107087976