

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 112

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S. de Psychiatrie

PAR

M. GILLE Arnaud

Né le 26/08/1994 à Metz

La prise en charge médicamenteuse de l'hétéro agressivité

Président de Thèse : Pr Gilles BERTSCHY, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur de Thèse : Dr Jean-Georges ROHMER, Praticien Hospitalier

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEU Remy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
	BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoit P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LEGGINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	02.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBCM	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EAT295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSP : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MO142			
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale : pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0067		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Dactériologie / PTM IUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur le Dr Jean-Georges Rohmer, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse et d'avoir participé, via votre enseignement, à l'émergence de mon intérêt pour la psychiatrie légale

A mon président de jury, Monsieur le Pr Gilles Bertschy, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail

A mon jury, Monsieur le Pr Fabrice Berna, Monsieur le Dr Bruno Scheifler et Monsieur le Dr Charles-Pierre Gentilhomme, je vous remercie d'honorer ce travail de votre intérêt, vos présences font sens pour moi et en sont complémentaire

Merci à mes parents Olivier et Sylviane et à ma sœur Deborah d'avoir réuni les conditions ayant rendu ces études possibles, d'avoir toujours été présents et soutenant, sur le plan professionnel comme sur tous les autres, y compris lors des revirements de situation,

Merci à Maud d'être au quotidien dans notre équipe, de me soutenir et de me canaliser à la fois et/ou alternativement,

Lister les raisons de vous remercier ne pourrait être qu'une injure, tant l'exhaustivité apparaît hors de portée.

Merci à mes grands-parents, aux présents comme aux absents, pour avoir contribué à faire de moi ce que je suis : du franc parler aux efforts cyclistes en passant par le côté taiseux ou l'espoir de jours heureux,

Merci à Pipin, notre chat, pour tout ce qu'il apporte, à sa façon, et pour le modèle clinique si parfait de psychopathie qu'il incarne : l'agressivité est un comportement parmi tant d'autres et n'a de valeur transgressive que celle que nous lui donnons,

Merci aux amis, côtoyés quotidiennement comme à ceux plus épisodiquement ou encore à ceux désormais plus éloignés. Je ne suis pas le plus expressif, ni le plus disponible dans mes relations amicales mais la sincérité de mon affection est toujours présente, soyez-en assurés,

Merci à mes collègues présents et passés, pour ce qu'ils m'ont appris, pour leur confiance, pour leurs conseils. J'espère être digne de ce que vous m'avez transmis,

Plus spécifiquement,

Merci à Lucas, Matthieu et Sophia, Thomas, loin des yeux, près du cœur,

Merci à tout le groupe de l'externat, pfiou vous êtes trop nombreux, le nombre ne fait pas la qualité, heureusement les deux étaient là,

Mention spéciale à vous, Léa et Laura, quand je pense à vous, je regrette sincèrement d'être incapable de maintenir des relations à distance,

Merci à Clémence et Bernard, pour les vendredis soir à Block Out comme rituel de passage d'un week-end à l'autre et pour tous les autres moments, oui comme vous y tenez tant on fera du Mølky à Mollkirch,

Merci à Christophe et Camille, pour la passion et la mesure que vous représentez à mes yeux, les deux faces d'une même pièce,

Merci à Sammy, pour me faire rêver en me parlant de monter à 4000m à pied, faut qu'on fasse un autre DU parisien pour boire des coups,

Merci à Léa et William, pour les discussions le matin dans le train, pour les moments de râlerie qui me décomplexent, pour les bons moments à Gérardmer et les futurs week-ends,

Merci à Julie, pour ton accueil à Rouffach, pour ton énergie, pour les rires, pour avoir survécu à la garde du fauve, pour les mêmes bons moments que ci-dessus

Merci à Marion, pour arriver si bien à personnifier le mot douceur quand je te croise,

Merci à Jean, Abdou, Josépha, Dr Permal et toute l'équipe de Médecine A1 de Mamoudzou

Merci à Adélaïde, Guillaume, Chrissy, Luc et Emilie, pour tous les bons moments passés pendant ce premier semestre et pour les retrouvailles épisodiques,

Merci à Clémence, Marie-Caroline et Marie, pour mes premiers pas de bébé médecin dans le monde de la médecine interne,

Merci à Arnaud, Françoise, Dr Greth, pour mes premiers pas de bébé médecin dans le monde de la psychiatrie,

Merci à Camille, ma première co-interne de psychiatrie,

Merci à Lucile et Sébastien, pour les connaissances cliniques acquises, la traversée du premier confinement ensemble et le fait de consolider ma connaissance de moi-même

Merci à Kelly, pour ta présence et ta tolérance à mes râleries, on était dans le même bateau (bateau, esquif, tu saisis, elle est drôle, j'étais obligé de la faire, désolé), merci à toute l'équipe du petit navire en question pour avoir accompagné ma traversée de l'océan pédopsychiatrie et de ses turbulences

Merci à Candice, pour ta rigueur, dans la bonne humeur comme la mauvaise, pour transformer les moments saoulant en sources de blagues, pour tolérer mon épuisant côté « monsieur je sais tout », pour les fous rires, ravi de t'avoir permis de ne pas passer pour une psychopathe à ton concours de PH !

Merci à Alexandre, salut patron, pour un dynamisme à tout épreuve, que je ne pourrai jamais imaginer égaler

Merci au Pr Blanc, pour les connaissances cliniques et son expertise, mais également pour l'accueil chaleureux à la Robertsau,

Merci à Bruno, Charles, Codrut, Alexandre, Denis, Aurélie, aux équipes des pavillons 6 et 17 étage de l'UMD de Sarreguemines, et plus globalement à tout le pôle, travailler à vos côtés a été une chance, un apprentissage précieux auprès de patients si particuliers, votre humanité et les mois passés à Sarreguemines restent ancrés en moi,

Merci à Marion, pour les tentatives de prosélytisme psychothérapeutique bref, pour les rires, pour les indignations salutaires, on fera mieux, de rien

Merci à Corina, pour ta gentillesse, ta façon de garder espoir malgré des patients difficiles, je pense à toi à chaque fois que je rédige un courrier de sortie maintenant

Merci à Coraline, Olivier, Raphaël, Gaoussou, Aurore, Elodie, pour les midis à deux à Brumath en bonne compagnie à refaire le monde

Merci à Marius et Stéphane, pour l'apprentissage de l'addictologie, pour la bonne humeur, mention spéciale à Stéphane qui se retrouve à me trimballer un peu partout d'Argile à Lutterbach,

Plus globalement, merci à toutes les équipes rencontrées tout au long de mon parcours,

Table des matières

Introduction	19
Méthode.....	23
Revue de la littérature	26
Pathologies psychotiques	26
Schizophrénie	26
Pathologies schizophréniques en association.....	40
Synthèse sur les pathologies schizophréniques.....	41
Déficience intellectuelle.....	44
Déficiences sans sélection sur l'étiologie, d'étiologie inconnue ou non précisée.....	44
Syndromes génétiques spécifiques identifiés à l'origine d'une déficience intellectuelle	57
Troubles du spectre autistique.....	59
Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.....	68
TDAH isolé	68
TDAH comorbide d'un trouble des conduites ou d'un TOP	74
Troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites	77
Trouble des conduites.....	77
Trouble oppositionnel avec provocation	80
Troubles de la personnalité	81
Trouble de la personnalité borderline.....	81
Trouble de la personnalité antisociale	85
Troubles de la personnalité par cluster ou mélangés.....	87
Trouble bipolaire	88
Trouble bipolaire chez l'adulte.....	88
Trouble bipolaire pédiatrique	89
Troubles anxieux et dépressifs	91
Trouble de stress post-traumatique	93
Trouble obsessionnel-compulsif	94
Syndrome de Gilles de la Tourette.....	94
Troubles dissociatifs.....	95
Troubles de l'usage de substances	96
Trouble explosif intermittent.....	97
Troubles neurologiques et neurocognitifs, dégénératifs ou apparentés	99
Troubles neurocognitifs non spécifiés ou mélangés	99
Maladie d'Alzheimer.....	110
Maladie de Huntington.....	116

Troubles cognitifs liés à l'alcool	117
Trouble neurocognitif majeur d'origine vasculaire.....	118
Maladie à corps de Lewy diffus	118
Démences lobaires fronto-temporales	119
Syndrome confusionnel.....	119
Troubles du comportement post-traumatisme crânien	120
Epilepsie.....	125
Hydrocéphalie	126
Lésions cérébrales acquises.....	127
Troubles organiques ; approche trans-nosographique.....	128
Populations définies sur un critère légal	130
Auteurs d'infractions à caractère sexuel	130
Auteurs de violence conjugale	132
Détenus agressifs et/ou impulsifs.....	132
Agressivité impulsive, approche trans-nosographique.....	134
Agressivité aiguë.....	139
L'agressivité aiguë chez le patient adulte	139
Le cas particulier de l'agressivité aiguë chez le patient mineur.....	149
L'agitation aiguë chez la femme enceinte	150
Travaux de synthèse	151
Autres catégories	154
Troubles pédopsychiatriques non spécifiés ou mélangés.....	154
Troubles gérontopsychiatriques divers.....	157
Patients atteints d'hypogonadisme	158
Patients sourds.....	158
Volontaires sains	159
Etudes trans-nosographiques, ciblées par traitement	161
Revue de la littérature sur les populations adultes.....	170
Revue de la littérature sur les populations pédiatriques	175
Eclairage épidémiologique.....	181
Limites de la revue	184
Synthèse des données	190
Conclusion.....	209
Table des abréviations	210
Bibliographie.....	212

Introduction

La prise en charge médicamenteuse de l'agressivité est une problématique régulière dans les services de Psychiatrie qui accueillent en hospitalisation les patients les plus sévères ou en crise aiguë. Il convient d'explicitier que cette prise en charge s'articule évidemment avec une prise en charge non pharmacologique qui, bien qu'essentielle, ne fait pas partie du sujet de ce travail. L'agressivité est définie par le dictionnaire Larousse comme « le caractère agressif de quelqu'un, d'un animal, de quelque chose », l'adjectif agressif renvoyant à ce qui « est naturellement porté à attaquer ». (1,2) En somme, l'agressivité est une propension à utiliser la violence, c'est-à-dire la force comme réponse à un stimulus. Le destinataire peut alors être un tiers, un objet ou la personne agressive. D'emblée, on constate que la prise en charge de l'agressivité dépasse le champ de la prise en charge d'un éventuel passage à l'acte, qui n'apparaît pas systématique ni nécessaire pour parler de comportement agressif. L'agressivité en tant que propension à agresser relève plus d'une probabilité d'attaque jugée plus élevée que la moyenne que de l'agression aboutie et ce, alors que le passage à l'acte abouti suit généralement une période ou un état de haute probabilité de survenue d'attaque. Les caractéristiques internes du sujet agresseur, tout comme l'environnement extérieur et les caractéristiques du sujet agressé, viennent moduler cette probabilité d'attaque. Les pathologies psychiatriques peuvent alors constituer une caractéristique intrinsèque de l'agresseur éventuel et moduler l'agressivité. L'agressivité, lorsqu'elle accompagne les pathologies mentales, complexifie leur prise en charge en imposant des mesures d'urgence et de sécurité. De plus, elle place régulièrement le thérapeute en charge du patient dans une situation inconfortable où s'entremêlent et se potentialisent diverses pressions : la pression thérapeutique qui impose au psychiatre de prodiguer les meilleurs soins possibles à son patient, la pression du patient qui parfois refuse et s'oppose aux dits soins, et qui du fait de son agressivité rend leur mise en

œuvre plus ardue, de l'entourage éventuel s'il existe, de l'institution et des équipes soignantes, psychiatre compris, qui doivent jongler entre leur sécurité et les soins, et enfin de la société elle-même qui appose sur le patient psychiatrique agressif un stigma supplémentaire et exige bien souvent une solution définitive et rapide, si ce n'est immédiate, au « problème » que constitue l'agressivité, oubliant bien souvent par la même occasion qu'elle est le propre de l'Homme, que trancher une tête à l'hydre aboutit à la voir repousser ailleurs.

Ainsi, si l'agressivité a toujours fait partie de l'histoire humaine, elle entretient avec la psychiatrie des rapports étroits, voire initialement exclusifs, lorsqu'on s'intéresse à l'histoire de cette discipline médicale. En effet, si les maladies psychiatriques ont été décrites à toutes les époques, leur prise en charge et la place du « malade mental » dans la société ont pendant très longtemps été conditionnées par cette question centrale : est-il violent, dangereux, perturbateur ?

Si le sujet de cette revue de la littérature renvoie à une problématique récente c'est-à-dire à la découverte des premiers traitements psychotropes possédant un réel effet thérapeutique, que ce soit la découverte de la chlorpromazine, des effets euphorisants de l'imipramine ou de des dérivés de l'isoniazide ou encore de ceux stabilisateurs de l'humeur du lithium et des anticonvulsivants, la prise en charge des patients psychiatriques avait commencé bien avant et avec comme corollaire la prise en charge de l'agressivité éventuelle de ces malades. Les questions d'actualité sur l'isolement et la contention sont éternelles : en Grèce antique, Celse écrit déjà, dans le contexte de son époque, que « *les attaches et les coups de fouet sont possibles* » mais ne sont pas la base du soin. La prise en charge des patients psychiatriques par l'Etat et les institutions a d'ailleurs commencé avec les aliénés les plus agressifs ou perturbateurs, ceux plus calmes étant laissés aux soins de leur entourage ou, pour une minorité, vivant en marge de la société, ne pouvant compter que sur eux-mêmes pour survivre. Par prise en charge, il convient de comprendre qu'elle signifiait surtout enfermement, qui jusqu'à

l'époque asilaire était en général « à perpétuité », et faisait suite à un dispositif légal qui a évolué avec les siècles mais dont on peut citer les lettres de cachet, rendues par la suite célèbres du fait de leur érection en symbole de l'arbitraire.(3) Aux prisons ont succédé les « maisons de force », puis les asiles mais toujours un principe fondamental, plus ou moins appliqué, et parfois avec quelques exceptions, a subsisté : de celui qui est « fou », « aliéné », « en état de démence aux moments des faits » ou encore « atteint, aux moments des faits, d'un trouble psychique ou neuropsychique ayant aboli son discernement ou le contrôle de ses actes »(4), il ne sera point fait de jugement. S'il n'est jugé et donc destiné à la détention, qui répond de lui ? De façon schématique, c'est par nos patients actuels hospitalisés à la demande du représentant de l'Etat, voire de ceux déclarés pénalement irresponsables, que la psychiatrie, de l'asile à l'hôpital, est née. Elle a donc tout à voir avec le traitement de l'agressivité.

A ce sujet, il convient de rappeler deux faits essentiels : l'agressivité n'est pas la règle en terme de pathologie mentale (5) et bien que nous traiterons de la seconde configuration dans cette revue de la littérature, l'agressivité est en cas de pathologie mentale plus souvent auto-dirigée qu'hétéro-dirigée.(6) Enfin, si les thérapeutiques à visée anti-agressive ont pour objectif l'amélioration de la qualité de vie du patient en le soustrayant aux conséquences que son agressivité peut avoir sur son entourage, son environnement et in fine sur lui-même, elles n'ont pas pour objectif, ni la capacité, de réduire à néant tout risque agressif : les comportements agressifs font partie du large éventail de réponse comportementale d'un être humain et en feront pour ainsi dire toujours partie. La disparition pure et simple de la possibilité de réagir sur un mode agressif est une chimère.

Ainsi, nous allons nous concentrer sur les stratégies psychopharmacologiques successivement développées dans diverses pathologies neuropsychiatriques ou diverses situations cliniques rencontrées au quotidien et tenter d'en effectuer une synthèse afin de guider les prescriptions à visée anti-agressive.

Méthode

Afin de constituer la revue de la littérature portant sur le traitement médicamenteux de l'agressivité, une recherche sur la base de données MEDLINE via le moteur de recherche Pubmed a été réalisée le 21/04/2020. L'intégralité des résultats a été compilée avant d'être triée. Les termes utilisés étaient les suivants : ("aggression"[MeSH Terms] OR "violence"[MeSH Terms]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[MeSH Terms]). Aucune limitation sur la date ou le type d'étude n'a été effectuée. La recherche s'est cependant limitée aux langues anglaise et française. Au moment de la recherche initiale, 3923 résultats étaient obtenus.

Par la suite, l'ensemble des résultats a été trié sur le titre et/ou l'abstract afin d'éliminer les nombreux articles hors-sujets. Les motifs d'exclusion majoritaires étaient les suivants : article hors-sujet du fait de l'emploi du mot agressif pour caractériser une notion abstraite (exemple : l'épidémie en lien avec le VIH en Afrique), article mettant en avant des résultats in vitro, articles présentant des modèles théoriques de l'agressivité ou des résultats pré-cliniques, article traitant de l'agressivité en cas de pathologie psychiatrique à visée épidémiologique, à visée phénoménologique ou encore sociologique, ... etc. Un seul article a été retiré du fait de la rétractation par ses auteurs. Ce dernier évaluait l'effet cognitif de la thioridazine sur des patients atteints de déficience intellectuelle.(7)

Après la réalisation du tri susmentionné, pour 39 articles, un doute subsistait quant à leur capacité à répondre à la problématique posée. Ces derniers ont donc été ensuite triés sur l'intégralité de leur texte.

Au total, 930 articles ont été triés avec un avis favorable. Cependant, 113 d'entre eux sont demeurés introuvables ou inaccessibles et n'ont pas pu être inclus.

L'objectif de cette revue de la littérature n'est pas l'exhaustivité mais plutôt celui la représentativité. Cette revue a pour objectif de concilier les résultats d'une littérature fort disparate en incluant les principaux résultats soutenus par des preuves scientifiques issus des rares essais contrôlés randomisés de puissance non négligeable, sans pour autant négliger les résultats issus d'études de cas isolés mais plus proches de la réalité clinique routinière. Ces données plus proches de la réalité clinique quotidienne auraient été exclues en cas d'exclusion des études ou séries de cas ou encore des études ouvertes contrôlées ou non à faible effectif. L'inclusion de revues de la littérature a permis d'amorcer un premier travail de synthèse et permet également d'inclure dans la revue ci-dessous les résultats de certaines études désormais indisponibles, ou encore d'études non retrouvées avec les termes de recherche employés.

De même, le choix a été fait de n'imposer aucune limite temporelle, et ce pour plusieurs raisons : certaines études, anciennes, n'ont jamais été répliquées par la suite malgré des résultats positifs, ce cas concernant par exemple un certain nombre d'études concernant les propriétés anti-agressives du lithium ; par ailleurs certains traitements, certes existant depuis longtemps, sont toujours utilisés de nos jours et les études les concernant sont tout autant anciennes. On peut citer ici les études concernant les antipsychotiques de première génération.

Tout au long de cette revue de la littérature, diverses échelles d'évaluation seront citées et bien que les détails de ces dernières sortent du cadre strict de cette revue, nous en aborderons rapidement les principales de façon succincte.

La principale échelle d'évaluation de l'agressivité utilisée est l'OAS-M (ou MOAS), c'est-à-dire l'*Overt Aggression Scale Modified* qui est une échelle d'hétéroévaluation de l'agressivité. L'OAS évalue quatre composantes de l'agressivité : l'agressivité verbale, physique à l'encontre d'autrui, physique à l'encontre des objets environnants et l'auto-agressivité. Différentes versions issues de l'OAS se partagent le nom d'*OAS Modified* sans qu'une version ne semble s'être définitivement imposée ; les différences se situent globalement dans des choix de

formulation d'items semblables. Leurs qualités psychométriques sont considérées comme équivalentes, en l'absence d'études comparatives directes. Cette échelle est la plus utilisée notamment du fait d'une validité, d'une sensibilité au changement, d'une stabilité et d'une concordance inter-cotateur satisfaisante.(8) En outre, il s'agit d'une échelle généraliste qui s'oppose à d'autres échelles plus spécifiques d'une pathologie ou d'un groupe de pathologie où l'évaluation de l'agressivité constitue le plus souvent une sous-échelle. Ces échelles sont le plus souvent des échelles devenues consensuelles par leur niveau de preuve et leur fréquence d'utilisation dans leurs champs d'application respectifs. On peut citer dans ce cas le *Neuropsychiatric Inventory* qui concerne l'évaluation des symptômes psychocomportementaux dans le cadre des troubles neurocognitifs majeurs ou encore la PANSS ou la BPRS qui évaluent la symptomatologie dans le cadre de la schizophrénie. Dans le cas de la PANSS, les critères *Excitation, Hostilité, Tension, Manque de coopération et Mauvais contrôle pulsionnel* permettent d'évaluer l'agressivité psychotique et/ou l'agitation. Dans la BPRS, ces items portent approximativement les mêmes noms : le *Mauvais contrôle pulsionnel* est manquant, tandis que l'*Hyperactivité motrice* fait son apparition par rapport à la PANSS. Dans le champ de la pédopsychiatrie, les échelles d'évaluation de sévérité du TDAH comportent des items sur l'agressivité en tant que manifestation du trouble comme dans *l'échelle de Conners*. Enfin, un certain nombre d'études ne se base pas sur une échelle spécifique d'une pathologie ou généraliste de l'agressivité, mais sur le niveau d'amélioration clinique obtenu à la suite de l'introduction d'une thérapeutique selon une échelle semi-quantitative.

Revue de la littérature

Pathologies psychotiques

Schizophrénie

Concernant les pathologies psychotiques, et au premier plan d'entre elles la schizophrénie, la littérature est abondante bien que disparate. Elle s'organise principalement autour de quelques essais cliniques contrôlés, en nombre cependant restreint et autour d'un plus grand nombre de petits essais originaux mais de faible effectif et à la méthodologie inégale.

Les antipsychotiques

La littérature s'est, dans un premier temps, intéressée à l'effet des antipsychotiques sur l'agressivité dans la schizophrénie.

De façon chronologique, les premiers traitements à avoir été étudiés quant à leur efficacité sur l'agressivité en plus de leur efficacité sur les symptômes positifs puis à avoir été comparés entre eux ont été les antipsychotiques dit de première génération.

Ainsi, la chlorpromazine à 1800 mg/j ne diminue pas plus l'agressivité que l'halopéridol à 60 mg/j de façon statistiquement significative chez 16 patients schizophrènes. Il est à noter qu'il en est ici de même de la clozapine, bien que d'autres études s'intéresseront à cette question ultérieurement.(9)

La lévomépromazine a permis d'améliorer 16 patients schizophrènes hospitalisés au long cours sur 23, la plupart du temps en monothérapie, à des doses s'étalant de 200 à 1200 mg/j. Quatre patients étaient traités concomitamment par halopéridol et un par trifluopérazine. La tolérance apparaît cependant préoccupante avec un cas d'agranulocytose et 5 cas d'épilepsie.(10)

Dans un second temps, les études se sont naturellement concentrées sur la recherche et la quantification de l'effet anti-agressif des antipsychotiques de seconde génération, avant de tenter d'établir des recommandations plus précises en cherchant à comparer les antipsychotiques entre eux. Ces comparaisons ont également été menées entre les deux générations d'antipsychotiques.

Les comparaisons intergénérationnelles ne sont cependant pas standardisées : certaines études comparent des traitement antipsychotiques de générations différentes sans comparer individuellement les molécules entre elles, comme en témoigne cette étude négative concernant l'efficacité des première et deuxième générations chez des patients schizophrènes agressifs institutionnalisés.(11)

Une seconde étude compare quant à elle un seul antipsychotique de seconde génération, la rispéridone, à l'ensemble de la classe des antipsychotiques de première génération. Elle ne montre pas de différence sur le nombre de contention ou d'isolement en ouvert et à une dose moyenne de 6,8 mg/j de rispéridone.(12)

Concernant plus précisément la rispéridone, une méta-analyse de Aleman et al. a inclus 7 études contrôlées entre 1990 et 2000, opposant la rispéridone au placebo ou aux antipsychotiques de première génération. Une seule étude est en défaveur de la rispéridone, la globalité de la méta-analyse mettant en évidence la supériorité de cette dernière.(13)

Les comparaisons intergénérationnelles n'ont pas toujours été fructueuses. Ainsi, une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle chinoise n'a pas montré de différence significative entre la quétiapine et la chlorpromazine sur l'hostilité et l'agressivité durant les six semaines de l'étude. Il est à noter que cela consistait en un objectif secondaire et que l'étude est tout de même à la limite de la significativité, en défaveur de la quétiapine.(14)

De même, lors d'une étude comparant la prise de rispéridone en continu versus la prise de rispéridone entrecoupée de périodes de prise d'antipsychotique de première génération, aucune différence n'a pu être mise en évidence.(15)

Steinert et al. ont conduit une étude observationnelle sur 331 patients dont 87% étaient traités par antipsychotiques de seconde génération et les autres par halopéridol sans qu'aucune différence ne soit mise en évidence sur l'agressivité.(16)

Toutefois, Swanson et al. suggèrent une possible meilleure efficacité des traitements de seconde génération par une meilleure observance lors d'un suivi de 229 patients en conditions écologiques pendant 2 ans.(17)

Swanson et al. ont randomisé 1445 patients schizophrènes dans 5 bras : quétiapine, rispéridone, olanzapine, ziprasidone et perphénazine. L'analyse en intention de traiter sur les 6 mois de l'étude n'a pas montré de différence sur l'agressivité entre les molécules, avec cependant une diminution globale de la violence dans tous les bras.(18)

Une autre analyse intra et intergénérationnelle est conduite par Volavka et al. chez 614 patients, dont le score d'hostilité de la PANSS est supérieur ou égal à 2. Parmi les cinq traitements suivants : olanzapine, quétiapine, ziprasidone, rispéridone et perphénazine, c'est l'olanzapine qui se démarque en étant supérieure à toutes les autres sur l'amélioration de l'hostilité.(19)

Lors de l'étude de l'effet de l'halopéridol, l'amisulpride, la quétiapine et la ziprasidone sur l'hostilité lors d'un premier épisode psychotique, c'est à nouveau l'olanzapine qui s'est avérée être la plus efficace sur 498 patients évalué sur la PANSS par rapport à l'ensemble des autres traitements, excepté la ziprasidone.(20)

Une revue Cochrane centrée sur l'halopéridol dans l'agressivité, constituée au final d'un seul essai contrôlé randomisé et avec un haut risque de biais, conclut en un avantage de l'olanzapine et de la clozapine sur l'halopéridol.(21)

Certains patients apparaissent beaucoup plus répondeurs à un antipsychotique de seconde génération comme tend à le montrer le cas d'un patient schizo-affectif dont l'agressivité résistait à une association fluphénazine, chlorpromazine, clonazépam et gabapentine et a répondu à une faible dose de quétiapine (500 mg/j) tandis que l'halopéridol, également essayé, n'avait apporté aucun bénéfice (22)

Chez 124 patients suivis sur une durée de 3 ans, en comparant le niveau d'agressivité sous le traitement initial puis après un switch au choix à destination de la rispéridone dans un groupe et de l'olanzapine dans un autre, l'olanzapine se montre plus efficace après 1 an de suivi comparé à la rispéridone pour diminuer la violence des patients.(23)

La quétiapine a fait l'objet de l'analyse post-hoc de 3 essais contrôlés randomisés en double aveugle avec une évaluation sur la BPRS et notamment la sous-échelle d'hostilité. L'hostilité apparaît corrélée aux symptômes positifs, et la quétiapine a montré son intérêt à une posologie moyenne de 240 mg (écart de 50 à 480 mg/j), ce qui est étonnamment inférieur aux posologies traditionnellement utilisées dans les troubles psychotiques avec cette molécule.(24)

Au-delà des comparaisons entre les générations d'antipsychotiques ou à l'intérieur d'une génération ou de tout autre regroupement de molécule, la littérature rapporte des cas de patients répondeurs de façon inexplicable à une seule ou à un nombre restreint de molécules.

La clozapine tient, dans ce cheminement historique de recherche de l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques, une place particulière du fait de ses propriétés singulières avec une efficacité non égalée dans la schizophrénie résistante et du fait de données quasi-unanimes en faveur de son effet anti-agressif dans la schizophrénie.(25)

Ainsi Volavka et al. ont mené une première étude en 1993 sur 223 patients schizophrènes résistants traités par clozapine. La clozapine a permis une amélioration globale des symptômes positifs mais plus encore une amélioration de l'hostilité mesurée à l'aide de la BPRS. L'effet « anti-hostilité » était le plus marqué pour les patients avec le score de base le plus élevé.(26)

Une revue de 29 dossiers de patients schizophrènes ou schizo-affectifs traités par clozapine apporte les mêmes conclusions, de même qu'une petite étude concernant 30 patients schizophrènes résistants, certains violents et d'autres non, chez qui la clozapine avait permis une atténuation de la différence symptomatique entre les deux groupes.(27,28)

Une seconde étude est en faveur de la supériorité globale des antipsychotiques de seconde génération sur l'halopéridol dans l'agressivité. Concernant les premières entre elles, la rispéridone et l'olanzapine se montrent plus efficaces sur les symptômes positifs des patients les moins agressifs tandis que la clozapine se montre plus utile chez les patients les plus agressifs. L'étude précise cependant la nécessité d'attendre d'atteindre une posologie suffisante de clozapine du fait de la titration progressive à son introduction.(29)

Plusieurs études de cas décrivent des trajectoires de certains patients où seul la clozapine a permis une amélioration substantielle et une sortie d'hospitalisation prolongée ou l'arrêt de comportements délictueux répétés, en lien avec l'amélioration à la fois des symptômes positifs et de l'agressivité, avec un délai d'action parfois plus long sur l'agressivité.(30–33)

Une petite étude sur 14 patients résistants montre une diminution de l'agressivité et de l'impulsivité à la dose moyenne de 220 mg/j.(34) A noter que dans le premier cas de l'étude, la clozapine a eu un effet bénéfique jusque 750 mg/j puis paradoxal au-delà.

Chengappa et al. rapportent une étude rétrospective de 3 ans sur 137 patients, certains ayant reçus de la clozapine, et comparent les groupes clozapine versus autres antipsychotiques sur le nombre d'isolement ou de contention : la clozapine montre un effet bénéfique statistiquement significatif.(35) Une seconde étude rétrospective est concordante.(36)

Une troisième revue rétrospective montre une diminution équivalente chez des patients atteints ou non d'un trouble de l'usage de substance comorbide.(37)

Une autre étude met en évidence un bénéfice sur l'impulsivité, l'agressivité et le risque de suicide comparativement aux autres antipsychotiques chez des patients résistants.(38)

Rabinowitz a détaillé l'effet de la clozapine sur l'agressivité verbale, physique et le nombre de contentions chez 47 patients avec une évaluation avant-après l'introduction de clozapine. Il rapporte une diminution de 50% de l'agressivité physique, 70% de l'agressivité verbale et une division par quasiment 7 du nombre de contentions.(39)

Dans une étude sur 44 patients comparant clozapine et le décanoate d'halopéridol sur une durée de 6 mois en ouvert, la clozapine se montre plus avantageuse sur l'agressivité, l'impulsivité et le risque de suicide.(40)

Toutefois il convient de nuancer en rappelant le caractère limitée de ces données et le manque cruel d'études contrôlées randomisées.(25)

Krakowski et al. ont conduit un essai randomisé en double aveugle opposant la clozapine, l'olanzapine et l'halopéridol afin de mesurer l'impact cognitif et l'effet anti-agressif comparé des molécules. Seul l'olanzapine s'est montré être anti-agressive, et moins pénalisante sur le plan cognitif.(41)

Cette étude est contrebalancée par celle de Strous et al., similaire, qui compare la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine en termes de diminution de l'agressivité. Cette fois-ci, c'est la clozapine et la rispéridone qui montrent une meilleure efficacité sur les hommes inclus. Cet avantage disparaît lorsque l'intégralité des 131 patients sont étudiés.(42)

Les patients sous clozapine pourraient être cependant plus sévères, expliquant l'absence de démonstration de sa supériorité.(43)

De même, Krakowski et al. ont conduit un autre essai contrôlé randomisé comparant la clozapine, l'olanzapine et l'halopéridol sur 12 semaines. C'est cette fois-ci l'halopéridol qui s'est révélée être à l'origine d'un surcroît d'agressivité dans le sous-groupe des patients avec un haut niveau de dépression et d'impulsivité à l'état basal, comparativement aux deux autres traitements.(44) Déjà en 2006, Krakowski et al. avaient mis en évidence la supériorité de la clozapine sur l'olanzapine et l'halopéridol et de l'olanzapine sur l'halopéridol concernant l'agressivité.(45)

Concernant les études écologiques, Bitter et al. ont suivis tous les 6 mois 7655 patients schizophrènes et montrent en conditions réelles une meilleure efficacité de l'olanzapine et de la rispéridone par rapport à l'halopéridol et à la clozapine.(46)

Mohr et al. ont réalisé une revue narrative de la littérature qui interroge sur la place des antipsychotiques d'action prolongée dans le traitement des patients agressifs et retrouvent des résultats en conformité avec ce qui serait attendu, c'est-à-dire un effet globalement positif des injections retardes chez des patients où la rechute psychotique est encore plus à éviter du fait d'un risque d'actes médico-légaux.(47)

Par ailleurs le zuclopenthixol d'action prolongé a pu montrer sa supériorité pour ce qui est de l'efficacité lors d'une étude randomisée en simple aveugle lorsque opposé à la forme orale chez

46 patients schizophrènes suivis pendant un an. L'efficacité était jugée sur le nombre d'épisodes de violence et était en lien avec une meilleure observance.(48)

Selon Park et al. le trouble de l'usage de cannabis comorbide est associé à un niveau d'agressivité plus élevé et est statistiquement associé à la prescription d'un antipsychotique d'action prolongée.(49)

Quant à la question d'une bithérapie en injection retard, une étude de cas rapporte une efficacité de l'association olanzapine et aripiprazole tous deux en version retard chez un patient de 52 ans atteint de schizophrénie résistante refusant de façon prolongée les traitements par voie orale.(50)

Les thymorégulateurs

A côté de l'étude de l'effet anti-agressif des antipsychotiques, s'est précocement développé un champ de recherche autour des traitements adjuvants à la chimiothérapie antipsychotique. Ce champ concerne logiquement des patients avec une agressivité persistante malgré un traitement antipsychotique bien conduit.

La revue de la littérature met cependant en avant un point central : la cause de la persistance de l'agressivité chez les patients n'est pas identique d'un patient à l'autre, n'est pas toujours précisée dans les études et n'est pas toujours comprise. Les patients psychotiques agressifs malgré un traitement antipsychotique de fond ne constituent de toute évidence pas un groupe homogène.

L'étude de Nolan et al. met en évidence une corrélation entre le niveau de sévérité du tableau symptomatique, évalué par la PANSS, et l'agressivité chez des patients psychotiques résistants, cependant ceci n'exclue pas que d'autres facteurs que la psychose entrent en jeu dans l'agressivité de ces patients.(51)

Les dérivés de l'acide valproïque ont été étudiés dans plusieurs études : l'effet thymorégulateur étant recherché dans le trouble schizo-affectif, la question d'un effet anti-impulsif en dehors de l'effet sur la thymie s'est posé dans une optique de régulation des émotions plus que de l'humeur.

On peut citer une efficacité sur l'hostilité dans la première semaine de traitement dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle chez des patients schizophrènes à la posologie de 15 à 30 mg/kg. Il est cependant à noter la disparition de cet effet significatif au-delà de la première semaine, dans une étude ayant une durée totale d'un mois.(52)

Comme d'autres interventions similaires, le divalproate ne semble bénéficier qu'aux patients les plus agressifs.(53)

Le valproate a pu apporter un bénéfice lors d'études de cas, notamment chez des patients psychotiques vieillissants atteints de comorbidités à type de déficience intellectuelle ou de lésion post-lobotomie frontale.(54)

Dans une autre étude portant sur 45 patients, le valproate et le topiramate ont montré leur efficacité respectivement sur l'agitation et sur le nombre d'épisode d'agitation et le score d'agressivité de l'OAS. La bithérapie valproate et topiramate n'apportait pas de bénéfice supplémentaire.(55)

Le valproate n'a pas montré d'efficacité dans un autre essai ouvert en association à la rispéridone en comparaison à la rispéridone seule pour Citrome et al.(56)

Par ailleurs, une revue Cochrane sur le sujet datant de 2004 vient avertir du peu de preuve d'efficacité de cette stratégie concernant l'agressivité, l'absence de données concernant la prise au long cours et le risque de résultats biaisés par un effet sédatif aspécifique de la molécule.(57)

Pavlovic et al. rapportent le cas d'un patient atteint d'une schizophrénie hébéphrénique dont l'agressivité a partiellement bénéficié du passage d'antipsychotiques usuels tels que l'halopéridol et la rispéridone à la clozapine avant de bénéficier plus largement encore de l'adjonction de 200 mg/j de lamotrigine. Il est à noter un délai de seize semaines pour voir l'agressivité chuter substantiellement.(58)

Yassa et al. rapportent le cas d'un patient ayant bénéficié de l'adjonction de carbamazépine à la chlorpromazine dans les suites d'un traitement par sismothérapie. Avant l'adjonction de carbamazépine, toute diminution du traitement antipsychotique s'accompagnait irrémédiablement d'une recrudescence agressive.(59)

L'utilité de la carbamazépine dans l'agressivité a tout d'abord été rapportée chez certains patients non épileptiques mais présentant des anomalies à l'EEG, avant que ne soit démontré un intérêt en l'absence d'anomalies EEG.(60)

La gabapentine a montré son efficacité sur l'agressivité d'un patient atteint de schizophrénie paranoïde ultra-résistante et ce, à la posologie de 2700 mg/j et en association avec 30 mg/j d'halopéridol.(61)

Un essai contrôlé randomisé en cross over mené par Vartiainen et al. a évalué l'adjonction de citalopram à un traitement antipsychotique chez 19 patients schizophrènes agressifs de façon chronique. Une diminution de la fréquence des épisodes d'agressivité a été observée sous 20 à 60 mg/j sans diminution de la sévérité des symptômes psychotiques.(62)

Les benzodiazépines

Parmi les thérapeutiques essayées, on peut citer les benzodiazépines, couramment utilisées en pratique concernant l'agitation et l'agressivité aiguë.

On peut citer une petite étude sur 13 patients stabilisés à qui un traitement par clonazépam a été ajouté au traitement antipsychotique, la titration a été progressive jusqu'à la dose maximale tolérée, sans amélioration notable.(63)

Les bêta-bloquants

Concernant les patients psychotiques traités et agressifs, un facteur confondant pourtant important est relativement peu pris en compte dans la littérature, à savoir les effets secondaires des traitements et notamment l'akathisie. Cheung et al. ont comparé 31 patients schizophrènes agressifs à 31 patients non agressifs et retrouvent des niveaux d'akathisie plus importants chez les patients agressifs, plus traités par ailleurs.(64)

L'akathisie comporte une part motrice, mais est souvent associée à une composante plus cognitive ou émotionnelle avec une tension interne, un agacement. Il est imaginable que l'akathisie induite par les traitements plus intensifs puisse jouer le rôle d'épine irritative chez certains patients et soit à l'origine d'épisodes d'agressivité. Cette hypothèse renvoie également à l'efficacité des bêta bloquants chez des patients psychotiques lourdement traités et toujours autant agressifs.

L'utilisation des bêta bloquants dans l'agressivité en est majoritairement au stade des études de cas et séries de cas.

Newman et al. rapportent un succès avec le pindolol 20 mg/j au total chez un patient schizo-affectif traité par quétiapine et fluphénazine.(65)

Ratey et al. rapportent un autre cas avec une amélioration symptomatique par ajout de propranolol à 200 mg/j, jusqu'à la survenue d'une hypotension, chez un patient schizophrène et atteint d'une déficience intellectuelle légère présentant des crises de rage immotivées.(66)

Concernant une seconde étude, sur 3 tentatives de traitement par bêta bloquants, seule une a été fructueuse dans le cas d'agressivité d'origine psychotique ou impulsive, avec toutefois un recul de deux ans. (67)

Sorgi et al. rapportent 7 tentatives de traitement par nadolol (6 cas, 40 à 160 mg/j) ou propranolol (1 cas, 160 mg/j) avec 4 améliorations majeures et une régression totale de l'agressivité. Un délai d'efficacité de 12 semaines est décrit, et le seul non répondeur était également le seul patient à prendre moins de 80 mg de nadolol.(68)

Le pindolol a montré son efficacité dans la diminution de la fréquence et de la sévérité des agressions chez 30 hommes schizophrènes en cross over à la posologie totale de 15 mg/j.(69)

Les bêtabloquants ont pu apporter un bénéfice chez un patient schizo-affectif agressif en association avec la quétiapine, résistant par ailleurs à la rispéridone et à l'olanzapine.(70)

Les autres traitements

De manière plus anecdotique, l'allopurinol a été essayé dans le traitement de l'agressivité, à l'occasion d'études de cas ou de séries de cas. Une série de 8 cas dont 4 patients schizo-affectifs agressifs rapportée par Carr et al. montre une efficacité chez deux d'entre eux avec régression complète de l'agressivité, une efficacité partielle dans un cas et une absence d'efficacité dans un dernier cas. Les 4 autres patients sont atteints de pathologies démentielles et les posologies s'étalent de 300 à 600 mg/j pour les patients psychotiques.(71)

De la même façon, le Tryptophane a été utilisé en add-on à la posologie de 4 à 8g/j lors d'un essai contrôlé randomisé en cross over sur un faible effectif. Il serait efficace en cas de forte impulsivité (72), bien que jugé inefficace d'après l'expérience personnelle d'autres auteurs.(60) L'eltoprazine a pu montrer son efficacité sur 3 patients schizophrènes à la posologie de 30 à 60 mg/j en diminuant le score de la OAS-M.(73)

La S-Adénosyl-Méthionine a été utilisé avec succès sur l'OAS chez 18 patients sélectionnés pour leur profil de faible activité de leur enzyme COMT dont l'activité serait augmentée par la SAM ; deux patients ont cependant vu leur irritabilité être majorée par le traitement.(74)

A quelques reprises, les traitement anti-androgènes ont été tentés en dehors du cadre de l'agressivité sexuelle. Ainsi dans une série de 3 cas, deux ont été améliorés par la depo-medroxyprogestérone à la posologie de 25 à 75 mg par semaine. L'efficacité a été vérifiée à l'aide d'un schéma en cross over avec des périodes de placebo et de traitement actif, et ce en double aveugle.(75)

La médroxyprogestérone a également montré une efficacité chez un patient schizophrène agressif, notamment sur le plan sexuel, avec une diminution des fantasmes déviants lors d'une période de traitement de 12 semaines.(76)

Malgré son action prodopaminergique, le méthylphénidate a été employé lors d'une série de 3 cas de patientes schizophrènes sous clozapine et présentant une persistance d'agressions impulsives. L'agressivité impulsive a été diminuée sous méthylphénidate à libération modifiée chez les trois patientes, avec même une diminution de l'agressivité prédatrice chez l'une d'entre elles.(77)

Deux stratégies particulières : associations et hautes doses d'antipsychotiques

La polythérapie antipsychotique représente une possibilité face à l'agressivité, mais les données en faveur dans la littérature restent faibles.

Bozikas et al. rapporte le cas d'un patient schizophrène traité par 12 mg/j de rispéridone chez qui l'adjonction de quétiapine 500 mg/j a permis une amélioration importante de son agressivité.(78)

Ces cas sont à distinguer de cas de patients schizophrènes résistants, où la polythérapie prend place après l'échec de plusieurs monothérapies, dont la clozapine. Ainsi, Hotham et al. ont publié une série de 6 cas de patients résistants et agressifs traités par clozapine et amisulpride en add-on. L'adjonction d'amisulpride ayant permis une amélioration du nombre de passages à l'acte chez 5 patients sur 6.(79)

L'utilisation d'antipsychotiques à hautes doses est une situation fréquente chez les patients agressifs du fait de la double nécessité de traiter à la fois l'agressivité et la pathologie sous-jacente, de la crainte d'un nouveau passage à l'acte et de la fréquente intrication avec une chimiorésistance. La dose d'antipsychotique administrée apparaît corrélée au degré d'agressivité.(80–82)

Dans une étude ancienne a effectivement été démontré une corrélation inverse entre des taux sanguins bas d'antipsychotique et l'agressivité de 58 hommes schizophrènes.(83)

Meyer et al. rapportent une approche pragmatique, à savoir l'utilisation de hautes doses d'antipsychotiques en l'absence d'effets secondaires moteurs en cas de résistance à des doses usuelles, si possible plutôt dans des situations de résistance à la clozapine qui demeurent, selon eux, l'option la plus efficace.

Ils apportent à l'appui les cas de 2 patients soit équilibré uniquement à des posologies hors AMM, soit en échec pharmacocinétique malgré des posologies importantes, attesté par des dosages sanguins avec l'halopéridol ou avec nécessité de doses supra-AMM d'olanzapine.(84) Morrissette et al. estiment que deux tiers des patients sous polythérapie pourraient voir leur traitement simplifié vers une monothérapie avec succès, par ailleurs une polythérapie mettrait 10 semaines à montrer sa pleine efficacité. Cette stratégie est selon eux à réserver après l'échec de plusieurs monothérapies dont la clozapine. L'aripiprazole serait une molécule intéressante à associer, de même qu'une association entre deux antipsychotiques de seconde génération, un avec forte affinité pour le récepteur D2, un avec une plus faible. Concernant la stratégie d'utilisation de hautes doses, ils conseillent de s'aider des dosages plasmatiques concernant les échecs pharmacocinétiques et de viser une occupations des récepteurs D2 à 80% contre 60 à 80% lors de dosages dans l'AMM (exception faite de la clozapine où la saturation est <60%).(85)

Toutefois, Kane et al. rapportent l'absence de preuve scientifique solide et le résultat d'une étude négative de Kinon et al. sur le sujet en 1993.(86)

Il convient également de noter l'étude de Barnes et al. qui rapporte 3 cas de patients avec aggravation de l'agressivité à l'augmentation des doses d'antipsychotiques.(87)

Pathologies schizophréniques en association

Les pathologies du spectre de la schizophrénie sont possiblement associées ou intriquées avec d'autres champs pathologiques et ces situations sont également à risque d'agressivité.

On peut citer l'association à une déficience intellectuelle, à un trouble du spectre autistique, à une pathologie neurologique.

Dans le cas d'association à une épilepsie, les benzodiazépines anticonvulsivantes peuvent avoir un intérêt anti-agressif, notamment en cas d'agressivité post-ictale où c'est le contrôle des crises épileptiques qui va permettre une régression des symptômes perturbateurs, comme rapporté par Keats et al. avec le cas d'un patient schizophrène faisant des crises d'épilepsie partielle complexe réfractaire à l'origine de violences post-ictales, résolutive sous clonazépam. (88)

L'olanzapine a, quant à elle, démontré son efficacité à la posologie de 20 mg/j chez un patient atteint de façon comorbide d'un syndrome de Klinefelter, et de schizophrénie présentant une agressivité impulsive importante.(89)

Synthèse sur les pathologies schizophréniques

Pour conclure sur la pathologie schizophrénique de l'adulte, Volavka et al ; proposent d'accentuer les recherches sur la subdivision de l'agressivité en différents sous-types : agressivité psychotique, impulsive et prédatrice, avant de tenter dans un second temps de relier chaque sous-type d'agressivité à un traitement plus spécifique. Par ailleurs, ils effectuent une revue de la littérature dont les principales conclusions sont : (90)

- Des données de la littérature en faveur de l'utilisation de la clozapine dans les situations d'agressivité, les études interventionnelles étant globalement en faveur de la supériorité de la clozapine même si les études observationnelles sont plus mitigées.
- Une seconde place pour l'olanzapine, qui apparaît plus efficace que les antipsychotiques de première génération mais légèrement moins que la clozapine.
- Pour les autres antipsychotiques, les données sont faibles et anciennes, la seconde génération serait peut-être plus efficace que la première mais sans consensus

- Pour les traitements en add-on, seul le valproate montre un effet statistiquement significatif lors d'une étude contrôlée randomisée et uniquement lors de la première semaine de traitement

Une autre revue systématique de la littérature nuance en acceptant la supériorité de la clozapine sur les autres traitements à condition de l'introduire chez des patients présélectionnés pour leur agressivité. Elle considère par ailleurs comme acquise la supériorité de la rispéridone sur l'halopéridol. La place des bêtabloquants, de l'acide valproïque et de la S-Adénosyl-Méthionine reste à préciser.(91)

Il convient de rester attentif à la survenue d'akathisie en cas de traitement par de fortes doses d'antipsychotiques de première génération.(92)

Brieden et al. mettent l'accent dans leur revue sur le potentiel effet paradoxal des fortes doses d'antipsychotiques de première génération dit « high potency » vis-à-vis de l'agressivité. Quant à la seconde génération, ils concluent également en faveur de la supériorité de la clozapine. Concernant les traitements add-on, un essai contrôlé randomisé serait en faveur de la carbamazépine et un en faveur des bêtabloquants à des posologies élevées (200 à 520 mg/j de propranolol).(93)

Buckley et al. partagent ces conclusions concernant la clozapine.(94)

Topiwala et al. ont les mêmes conclusions, en insistant plus sur la place des bêtabloquants : 4 essais contrôlés randomisés ont été menés, dont 2 seulement où l'effet demeure statistiquement significatif au-delà de la première semaine. Les molécules concernées étaient le propranolol et le nadolol.(95)

Il convient de distinguer une autre situation particulière sur laquelle la littérature est rare mais néanmoins existante : la schizophrénie à début précoce.

Dans le cas d'une patiente de 25 ans, ayant débuté une pathologie psychotique à 14 ans, diagnostiquée finalement à 18 ans, la rispéridone a pu apporter une rémission des comportements agressifs lors de l'association à 100 mg/j de fluvoxamine, alors même qu'elle était pourtant résistante à l'halopéridol, à la clozapine et même à la sismothérapie.(96)

Chalasan et al. rapportent la diminution du nombre de contentions et une amélioration du fonctionnement global sous clozapine chez 11 adolescents schizophrènes ou schizo-affectifs dont la pathologie a débuté en moyenne à 11 ans. Les patients présentaient un haut degré de résistance pharmacologique.(97)

Kranzler et al. rapportent une étude similaire avec une diminution du nombre de traitements à la demande administrés et du nombre de contentions chez 20 enfants schizophrènes traités par clozapine. Les taux plasmatiques étaient disponibles et se situaient, pour la majorité mais pas la totalité, dans la zone considérée habituellement comme thérapeutique.(98)

Au-delà de ces résultats encourageants, une étude de McInnis et al. vient nous rappeler les difficultés inhérentes au maniement de la clozapine : les auteurs décrivent les cas de 3 adolescents atteints d'une psychose sévère et agressifs, comorbide dans un cas sur les trois d'un trouble de la personnalité antisociale et dans les trois d'un trouble de l'usage de cannabis, chez qui la clozapine n'a pu être utilisée du fait de l'absence d'adhésion à un traitement oral. Les trois patients étaient traités par deux antipsychotiques d'action prolongée de façon simultanée, à chaque fois en raison de l'efficacité insuffisante d'une monothérapie.(99)

Déficience intellectuelle

Déficiences sans sélection sur l'étiologie, d'étiologie inconnue ou non précisée

Les antipsychotiques

Les patients atteints de déficience intellectuelle sont largement traités par psychotropes, notamment par antipsychotiques, et parmi eux, la rispéridone au premier rang. La seconde classe la plus utilisée est celle des thymorégulateurs antiépileptiques avec le biais évident que constitue la comorbidité épileptique. La polythérapie et l'utilisation de fortes doses apparaît fréquente afin de contrôler les troubles du comportement, bien que les données reliant dose et effet soient faibles et pas toujours en faveur d'une association positive.(100,101)

Concernant les études contrôlées et randomisées dans le champ de la déficience intellectuelle, la rispéridone a montré son efficacité lors d'une étude cross over chez 50 sujets de 6 à 65 ans avec hétéro-agressivité, comportements automutilateurs ou destruction d'objets et ce, à la posologie moyenne de 1,6 mg/j chez les enfants et de 1,5 mg/j chez les adultes. Les plus faibles doses se sont avérées aussi efficaces que les plus élevées, avec moins d'effets secondaires. (102)

Un petit essai contrôlé randomisé vient s'ajouter aux précédentes données : la rispéridone à 0,05 mg/kg/j sur 22 semaines a montré son efficacité sur l'échelle ABC chez 20 enfants.(103)

L'augmentation des doses ne semble pas permettre d'obtenir une amélioration de la réponse. Zarcone et al. ont conduit une seconde petite étude comparant en cross over une phase dite « low dose » à une phase dite « high dose », respectivement 1 à 2 mg/j comparés à 0,05 mg/kg/j, sans différence statistiquement significative entre les deux périodes.(104)

Aman et al. rapportent une seconde étude contrôlée randomisée sur 6 semaines, chez 118 enfants de 5 à 12 ans avec la rispéridone, utilisée à la dose-poids de 0,02 à 0,06 mg/kg/j. L'efficacité a été rapportée sur plusieurs échelles de mesures comportementales.(105)

LeBlanc et al. quantifient le taux de réponse à la rispéridone à 56%, soit le double du placebo selon leur étude.(106) L'effet de la rispéridone est également corroboré par les résultats d'études non contrôlées, y compris dans la population spécifique des patients déficients sévères.(107)

Au-delà de la rispéridone, une étude de 1985 en schéma de cross over et en double aveugle met en évidence l'efficacité du palmitate de pipothiazine sur 30 patients à la posologie de 50 mg toutes les 4 semaines.(108) La milépérone a également fait l'objet d'un essai contrôlé randomisé de 21 patients en add-on de leur traitement habituel, sans efficacité statistiquement significative.(109)

La pipampérone a montré une efficacité globale chez 20 femmes adultes traitée selon un schéma en cross over par 80 mg/j à 240 mg/j.(110)

De façon anecdotique, le « SCH-12679 » (une benzazépine antagoniste préférentielle du récepteur « D1 », jamais commercialisée) aurait montré une efficacité en comparaison de la thioridazine.(111)

Le zuclopenthixol a démontré son efficacité lors d'une étude en deux phases : tout d'abord une phase ouverte où l'intégralité des 52 patients inclus a été traitée par zuclopenthixol avant une randomisation vers le placebo ou la poursuite du traitement. Les posologies s'étaient de 10 à 150 mg/j.(112) Une étude similaire a été conduite avec le zuclopenthixol décanoate à une dose moyenne de 123 mg/semaine, avec une efficacité statistiquement significative sur un effectif basal de 116 patients.(113)

Hässler et al. ont conduit une recherche similaire sur le zuclopenthixol selon le même protocole chez 49 patients avec cette fois-ci des doses de 2 à 20 mg/j avec une efficacité sur des échelles

globales de fonctionnement.(114) L'étude est poursuivie par la suite pour 2 ans de suivi avec 31 patients, avec un bénéfice à la poursuite du traitement par zuclophenthixol.(115)

Une étude de Schwarz et al. sur ces 49 patients à nouveau sélectionnés sur le critère de la réponse au zuclophenthixol à la dose de 2 à 20 mg/j (moyenne à 10 mg/j) ne montre pas de corrélation entre la dose administrée, le taux sanguin mesuré et le niveau d'agressivité.(116)

Concernant les enfants, le zuclophenthixol a été essayé en ouvert chez 15 enfants de 5 à 18 ans avec une diminution de l'agressivité totale, de l'hyperactivité et des crises de rage avec une dose moyenne de 13,6 mg/j.(117)

Concernant les enfants agressifs et ayant des difficultés d'apprentissage, le zuclophenthixol a pu être efficace chez 24 sur 39 garçons, traités par 4 à 20 mg/j (moyenne à 8 mg/j) avec un effet de récurrence lors de son arrêt chez les répondeurs.(118)

Le dropéridol a été étudié lors d'une étude longitudinale de 16 patients, suivis pendant une période allant jusqu'à 19 mois, et a permis l'obtention de 4 améliorations importantes et de 6 améliorations modérées. Les doses utilisées allaient de 10 à 60 mg/j avec une médiane aux alentours de 20 mg/j. Il est à noter que sur les 10 patients améliorés, 3 étaient traités par une bithérapie associant également de la thioridazine.(119)

L'halopéridol a paradoxalement peu été étudié : Read rapporte une efficacité de l'halopéridol décanoate chez certains patients non traités auparavant par antipsychotiques.(120)

Concernant les antipsychotiques, une étude rétrospective sur 31 patients s'est intéressée à comparer les antipsychotiques de première et de deuxième génération en évaluant chez ces patients traités par première génération le nombre d'incidents auto et hétéro-agressifs avant un switch vers rispéridone, olanzapine ou quétiapine et une comparaison du nombre d'incidents

survenant pendant la même période. Cette comparaison montre une décroissance statistiquement significative des épisodes hétéro-agressifs mais pas des automutilations.(121)

L'étude contrôlée randomisée multicentrique de Tyrer et al. vient comparer l'efficacité de l'halopéridol, de la rispéridone et du placebo sur l'agressivité de 86 patients déficients à 1 mois de traitement. Les posologies moyennes étaient de 2,9 mg/j et 1,7 mg/j respectivement. Au final, la diminution la plus importante du niveau d'agressivité est constatée dans le groupe placebo sans effet statistiquement significatif des traitements.(122)

Dans une série de 6 adolescents comprenant 2 patients avec une déficience légère et 3 patients avec un QI limite bas, l'olanzapine, à des doses comprises entre 5 et 20 mg/j, a permis une amélioration de leur agressivité résistante aux interventions pharmacologiques ou non essayées jusque-là.(123)

Sur 20 patients, l'olanzapine a montré une diminution du nombre d'événements agressifs, c'est-à-dire d'auto- comme d'hétéro-agressivité, avec une dose moyenne de 9 mg/j (intervalle de 2,5 à 22,5 mg/j) lors d'une étude rétrospective.(124)

Une étude en simple aveugle a comparé rispéridone et olanzapine sur 24 semaines à des doses fixes de 6 et 20 mg/j respectivement, sans différence d'efficacité à l'exception de l'agressivité verbale où la rispéridone a été la plus efficace. L'effectif était constitué de 62 sujets déficients sévères.(125)

L'aripiprazole a pu montrer un intérêt sur l'agressivité, l'impulsivité et l'hyperactivité entre 7 et 10 mg/j chez 32 enfants, dont 18 étaient atteints de déficience seulement. La présence d'une déficience dans cette étude étaient associée à une moins bonne réponse malgré une efficacité statistiquement significative lorsqu'on examinait le groupe de patients dans son ensemble.(126)

La clozapine a également pu être étudiée chez des patients avec un niveau de déficience léger à modéré et sévère à profond. Elle a montré une efficacité supérieure aux divers traitements la précédant chez respectivement 20 et 14 patients sur 20. Les posologies couvraient un intervalle de 25 à 75 mg/j.(127) Cohen et al. ont conduit une étude plus restreinte chez 6 patients de niveau modéré à profond avec là aussi une efficacité.(128)

Pour établir la dose minimale efficace d'antipsychotique, des études de baisse progressive des traitements antipsychotiques ont été réalisées afin de déterminer la dose de réapparition des symptômes perturbateurs : sur 34 patients, Janowsky et al. ont montré que dans la majorité, mais pas dans la totalité des cas, la diminution était possible sans résurgence immédiate de symptôme imposant une réaugmentation. Il est à noter que dans le cas des antipsychotiques dits « high potency », la réaugmentation devait parfois se faire jusqu'à des doses supérieures à celle de départ.(129)

Lors d'une seconde étude, Janowsky et al. ont échoué à diminuer le traitement antipsychotique chez 43 patients déficients sur 87 totaux. Les doses minimales efficaces moyennes de rispéridone et d'olanzapine étaient de 2,5 mg/j et de 9,1 mg/j, contre des doses moyennes induisant une rechute qui étaient de 1,8 mg/j et de 5,4 mg/j avec des écarts statistiquement significatifs.(130)

Certains auteurs rapportent même jusqu'à deux tiers de réussite dans le cas de tentatives de sevrage en antipsychotiques chez des patients déficients ayant été traité pour agressivité. Selon eux, seul le tiers restant de patients serait éligible à un traitement antipsychotique au long cours en vue de diminuer leur agressivité.(131)

Les thymorégulateurs antiépileptiques

Avant de détailler les antiépileptiques les uns après les autres, il convient de rappeler que tous ont, de façon ponctuelle ou plus régulière, été associés à la survenue potentielle d'effets paradoxaux comportementaux.(132)

Concernant le divalproate, Ruedrich et al. l'ont étudié chez 28 patients, en ouvert, avec des posologies très variables : de 500 mg à 4000 mg/j, pour des taux sanguins de 45 à 137 mg/L. Leurs résultats ont été encourageants avec 70% de patients classés comme améliorés de façon importante et 20% améliorés plus modestement, avec un suivi de durées inégales de 2 à 73 mois.(133)

Le cas d'un patient déficient léger et atteint d'un trouble schizo-affectif répondeur est décrit dans la littérature. Le divalproate a été efficace à la dose de 1000 mg/j avec récurrence de l'agressivité à l'arrêt et nouvelle diminution à la reprise du traitement.(54)

La carbamazépine a permis la résolution d'une situation de résistance chez un patient de 23 ans qui présentait une agressivité depuis l'âge de 6 ans et résistait à l'essai d'un total 17 psychotropes, certains à très fortes doses. Aucun n'avait montré d'efficacité satisfaisante, à l'exception de la carbamazépine qui a permis une amélioration avant l'obtention d'une disparition totale de l'agressivité lors du passage à une bithérapie comprenant du lithium.(134)

Le topiramate a été employé chez 22 patients souffrant d'une déficience intellectuelle sévère à profonde et institutionnalisés. La posologie moyenne de 202 mg/j a été employée (intervalle de 150 à 350 mg/j) avec une amélioration perceptible après 3 à 6 mois, avec cependant un risque d'aggravation chez certains patients. De façon étonnante, les diagnostics de trouble bipolaire et de trouble de l'humeur non spécifié étaient régulièrement notifiés dans le dossier des patients,

malgré la présence d'une déficience importante complexifiant l'évaluation.(135) Les troubles affectifs, comme la globalité des troubles psychiatriques, apparaissent de façon générale sous-diagnostiqués chez les patients déficients.(136) Dans cette étude, une attention particulière au double diagnostic semble avoir été portée.

Concernant le topiramate, Farinde et al. rapportent le cas d'un patient déficient développant une agressivité nécessitant un traitement par antipsychotique suite à l'introduction d'un traitement par topiramate 200 mg/j pour une épilepsie partielle. Il était déjà décrit par Lane et ses collègues l'éventualité d'une réponse biphasique avec une majoration de l'agressivité à 200 mg/j avant de constater une nouvelle diminution à plus de 400 mg/j.(137)

Le lithium

Le lithium a été utilisé à plusieurs autres reprises, majoritairement à l'occasion de cas isolés.

Amin et al. rapportent ainsi le cas d'un patient de 48 ans répondeur avec une lithémie entre 0,8 et 1,2 mmol/L, les comportements agressifs ont disparus au bout de la troisième semaine de traitement.(138) Pour Goetzl et al., ce sont trois cas de patients déficients léger à modérés dont les troubles du comportement étaient décrits comme résistants qui sont couronnés de succès sous lithium avec des lithémies respectivement à 0,7 mmol/L, 0,7 mmol/L et 0,9 mmol/L.(139) Tyrer et al. retournent de 17 succès sur 25 patients traités, avec des lithémies entre 0,5 et 0,8 mmol/L.(140)

Dale et al. ont conduit une étude ouverte avec 11 patients répondeurs sur 15 avec des lithémies comprises entre 0,4 et 1,2 mmol/L. Il est à noter un cas de dégradation comportementale sous lithium.(141)

Spreat et al. ont conduit une étude ouverte avec 60% de patients montrant une réduction de plus de 30% de leurs troubles du comportement sur un total de 38 patients. L'étude était cependant rétrospective. Les lithémies cibles étaient de 0,5 à 1,5 mmol/L.(142)

Une étude rétrospective portant sur 74 patients présentant divers troubles du comportement en identifie 31 comme étant répondeurs. L'âge plus élevé et la présence de symptômes psychotiques seraient des facteurs prédictifs d'une réponse.(143)

Worrall et al. rapportent des résultats mitigés lors d'une petite étude contrôlée en cross over chez 8 patientes traitées par lithium : seules trois ont répondues, une s'est dégradée, deux sont inchangées et les deux dernières ont dû arrêter prématurément l'essai du fait d'une piètre tolérance.(144)

Une ancienne revue de la littérature rapporte quelques cas traités avec succès ainsi que deux études portant sur 9 et 14 patients, où les taux de réponse sont comparables en atteignant deux tiers des cas. Les lithémies d'équilibre des patients se situent aux alentours de 1 mmol/L, bien que des cas isolés soient allés jusque 1,3 à 1,4 mmol/L.(145)

Toujours concernant le lithium, Müller-Oerlinghausen et ses collègues ont effectué une petite revue narrative de la littérature qui identifie 5 études décrites comme de piètre qualité dans le champ de la déficience intellectuelle, les 5 études retrouvées sont positives.(146)

Toutefois, la lithothérapie apparaît tout autant pourvoyeuse d'effets secondaires que dans la population générale, à la différence près qu'il s'agit d'une population plus vulnérable.(147)

Une lithémie cible à 0,5-1,0 mmol/L pourrait être un objectif sauf en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité à une dose plus faible. Il apparaît en outre nécessaire d'attendre 6 à 8 semaines avant de conclure quant à l'absence d'efficacité.(148)

Une étude de petite envergure a comparé lithium et propranolol chez respectivement 11 et 6 patients sur le nombre d'incidents avant et après mise en place du traitement sur des périodes

de 3 mois. Les deux options thérapeutiques ne différaient pas par la diminution de l'agressivité qu'elles apportaient.(149)

Les agents sérotoninergiques (antidépresseurs, buspirone, etc.)

Concernant les molécules à effet sérotoninergique, l'eltoprazine à la posologie de 30 à 60 mg/j a permis l'amélioration de l'agressivité chez 3 patients atteints de déficience sur 6 inclus.(73)

Un essai contrôlé randomisé sur 160 patients, revenu négatif, a par la suite été conduit. L'absence d'efficacité a été vérifiée à 8 et à 28 semaines.(150)

La fluvoxamine, de 200 à 300 mg/j, a également été utilisée sans succès chez 60 patients atteints de déficience légère à modérée ; on peut toutefois regretter la durée de traitement probablement insuffisante, qui était de 3 semaines.(151)

La paroxétine a été étudiée chez 15 patients, à des posologies allant de 10 à 50 mg/j, dans le cas de la déficience sévère à profonde. Sur une durée d'étude de 4 mois, seule une diminution statistiquement significative à 1 mois de l'introduction était notée.(152)

La sertraline a permis l'amélioration drastique en 3 mois d'un patient de 34 ans présentant une irritabilité chronique associée à une intolérance à la frustration. (153) Cette amélioration a été également rapporté dans une série de 9 cas de patients déficients avec et sans TSA associé.(154)

Luiselli et al. publient le cas d'un patient sévèrement déficient dont l'agressivité résistante a répondu à des doses hors AMM de sertraline. Une absence de réponse est observée jusque 150 mg/j, puis une aggravation à 200 mg/j, avant l'obtention d'une résolution à des doses supérieures à 200 mg/j. Un second cas d'un patient autiste et déficient est publié avec réponse à 50 mg/j de clomipramine. Dans le cas du second patient, l'augmentation de dose s'accompagnait d'une aggravation clinique imposant une diminution à 50 mg/j.(155)

La trazodone a pu ponctuellement être utilisée, avec un cas de réponse à la dose de 100 mg/j chez un homme modérément déficient de 33 ans avec une agressivité impulsive marquée.(156)

Sur le plan de la tolérance, Patterson et al. rapportent le cas d'un patient déficient développant une anorexie sévère, possiblement de mécanisme psychotique, alors qu'il était traité par trazodone et tryptophane pour son agressivité.(157)

Une étude rétrospective met en évidence l'effet positif des antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS ou clomipramine) pour 38 patients sur l'agressivité et les comportements jugés destructeurs.(158)

Cette efficacité de la buspirone est également étayée par une revue de 6 cas de patients déficients dont l'agressivité et l'anxiété ont été améliorées.(159) Dans un autre cas, elle a pu être efficace dans une situation de polythérapie chez une patiente déficiente légère présentant une agressivité majoritairement péri-menstruelle et ce, à la posologie de 45 mg/j.(160) Trois autres cas de patients déficients anxieux et agressifs traités par buspirone s'y ajoutent.(161)

Une autre revue de 8 cas dont 6 améliorés par 20 à 50 mg/j de buspirone couplée à une revue de la littérature comprenant 4 études ouvertes et 1 petite étude contrôlée, toutes positives, viennent compléter les données. Il convient de noter que la buspirone est tantôt utilisée en monothérapie, tantôt en add-on en fonction des études.(162)

Les bêtabloquants

Une revue systématique de la littérature, constituée de 14 articles, a été réalisée par Ward et al. concernant l'utilisation des bêtabloquants. La revue est constituée d'un essai contrôlé randomisé et de 13 essais ouverts. Le propranolol est la molécule majoritaire avec une titration progressive débutant à 30 à 60 mg/j jusque 120 à 360 mg/j. La sévérité des troubles s'étalait de

la déficience légère à sévère et certains patients présentaient une comorbidité avec un trouble du spectre autistique.

Ratey rapportait en 1983 deux cas de patients déficients, dont un atteint d'une schizophrénie résistante comorbide, répondeurs au propranolol à 90 et 200 mg/j.(66)

Nadolol et propranolol ont été efficaces chez un patient déficient agressif et résistant aux antipsychotiques, le patient ayant été traité par propranolol 200 mg/j puis nadolol 80 mg/j.(163)

Kuperman et al. ont conduit une étude ouverte sur 16 patients dont la moitié était atteinte de déficience, un total de 10 patients sur 16 se sont avérés répondeurs. Ils concluent que la présence d'une altération cérébrale lésionnelle suspectée, comme dans la déficience intellectuelle, est un facteur prédictif de réponse. Le traitement par propranolol était administré à des doses flexibles, guidées par l'efficacité et la tolérance.(164)

La seule étude contrôlée provient de Cohen et al. en 1991 et employait le propranolol à la posologie de 80 à 320 mg/j selon un schéma en cross over après une phase initiale de traitement par placebo avec une efficacité globale. (165)

Les autres traitements

Le clonazépam a été efficace chez une patiente de 19 ans, atteinte de déficience légère et traitée par chlorpromazine à la posologie de 800 mg/j dont la dose était impossible à diminuer. L'instauration du clonazépam en 4 prises de 3 mg a permis une disparition de l'agressivité.(166)

De façon plus étonnante, la méthadone a également été employée avec succès chez un patient déficient profond multirésistant sur le plan de son agressivité qui s'est amendée partiellement sous méthadone en deux prises de 20 mg/j.(167)

Synthèse sur la déficience intellectuelle

De nombreuses études ont eu pour objectif d'effectuer une revue plus ou moins exhaustive de la vaste et disparate littérature concernant l'agressivité dans la déficience intellectuelle.

Une des plus récente, datant de 2016, met en avant les résultats suivants :(168)

- Parmi les antipsychotiques, la rispéridone possède, de loin, le meilleur niveau de preuve, tant chez les enfants que les adultes. L'halopéridol arrive en deuxième position devant l'olanzapine et le zuclophentixol puis la thioridazine.
- Concernant les stimulants, ils n'ont été étudiés qu'en présence d'un TDAH comorbide, la déficience étant par ailleurs un facteur de moins bon pronostic.
- Concernant les thymorégulateurs, les données sont rares à l'exception du lithium qui serait efficace mais fortement pourvoyeur d'effets secondaires. Les données le concernant restent de faible qualité et encore plus faible niveau de preuve.
- Les ISRS, bêtabloquants et la buspirone ont été trop peu étudiés pour conclure de façon fiable mais ils pourraient avoir un intérêt en dernière ligne de traitement.

Hässler et al. arrivent globalement aux mêmes conclusions en 2010, en précisant que chez l'enfant, notamment pour l'aripiprazole et la ziprasidone, les données sont très faibles. La quétiapine a été étudiée au total dans 3 études, toutes ouvertes, et n'est pas recommandée, également du fait de la possibilité d'effet paradoxal. La clozapine n'a quasiment pas été étudiée, seule une étude est référencée. Concernant les ISRS, les études se sont concentrées sur l'adulte.(169,170)

D'autres revues nuancent la place privilégiée des antipsychotiques et de la rispéridone en rappelant la possibilité d'aggravation sous traitement. Toutes ne sont pas en faveur de l'utilisation de ces traitements dans l'agressivité chronique, la pharmacopée se limitant au

traitement de l'aigu.(171) Les auteurs des revues de la littérature insistent sur l'absence de données de bonne qualité disponibles y compris concernant la rispéridone.(172)

Une revue Cochrane statue sur les comportements défis dans la déficience intellectuelle en affirmant l'absence de preuve formelle de l'efficacité des antipsychotiques. Friedman et al. rappellent la présence d'un essai de Tyrer et al. qui montre la supériorité du placebo sur la rispéridone dans ce cadre.(173)

Par ailleurs, elles rappellent que les études concernant le lithium sont toutes anciennes et ne correspondent plus aux standards méthodologiques exigés actuellement.(174)

Il est cependant cité dans toutes les revues y compris celles centrées sur la population pédiatrique.(175)

La balance bénéfice-risque des traitements apparaît parfois difficile à évaluer du fait d'une amélioration comportementale au prix d'effets secondaires cognitifs. La même revue de Matson et al. identifie deux études concernant les ISRS mais n'ayant pas été conduite spécifiquement sur l'agressivité comme symptôme perturbateur. Une étude sur les deux était positive.(176)

Certains auteurs continuent de recommander le lithium ou les thymorégulateurs antiépileptiques en cas de crises agressives répétées avec un bon fonctionnement intercurrent. En l'absence de ce phénotype particulier et de symptômes spécifiques liés à l'agressivité (symptômes psychotiques, anxiété ou ritualisation), Lacy et al. recommandent l'utilisation des ISRS avant celle des antipsychotiques comme traitement spécifique de l'agressivité.(177)

Les revues plus anciennes se concentraient sur la carbamazépine en cas d'anomalie, y compris infra-clinique, à l'EEG.(178) Les bétabloquants sont en général considérés comme des traitements de dernière ligne, lors de résistance aux antipsychotiques, aux antiépileptiques et au lithium.(179)

Syndromes génétiques spécifiques identifiés à l'origine d'une déficience intellectuelle

Trois études s'intéressant spécifiquement au syndrome de l'X fragile ont été répertoriées.

Ainsi un essai ouvert de 12 semaines sur 12 patients a été mené avec l'aripiprazole à une dose moyenne de 9,8 mg/j. Ce traitement a permis une amélioration importante à très importante de 10 patients sur 12 sur le plan du comportement auto et hétéro-agressif. Les deux autres patients ont dû arrêter le traitement du fait de sédation ou d'akathisie.(180)

Le propranolol a été efficace chez un patient atteint de trouble du spectre autistique et de déficience intellectuelle sévère présentant des comportements stéréotypés et agressifs. Une diminution des comportements agressifs a été constatée sous propranolol en add-on de son traitement par halopéridol sans relation effet-dose, l'amélioration étant présente dès 80 mg/j soit la dose initiale.(181)

Enfin la revue d'une base de données comportant 415 patients met en évidence que les traitements les plus prescrits sont les antipsychotiques : la rispéridone et l'aripiprazole. Le reste des prescriptions à visée anti-agressive apparaît non spécifique et concerne des molécules citées dans les chapitres sur la déficience intellectuelle ou les troubles autistiques.(182)

Chez des cas isolés de patients atteints du syndrome de Prader-Willi, la carbamazépine a permis l'amélioration de l'agressivité d'un patient atteint d'un trouble explosif intermittent comorbide, la guanfacine en association à l'aripiprazole et au citalopram a diminué de façon significative l'agressivité épisodique d'un adolescent et l'aripiprazole a montré une efficacité chez un patient dont l'agressivité était en lien avec un trouble obsessionnel compulsif comorbide résistant aux ISRS.(183–185) Dans un autre cas d'un enfant de 11 ans, c'est la rispéridone qui a permis une diminution de l'impulsivité et de l'agressivité liée à la restriction calorique, à la posologie de 1,5 mg/j rapidement diminué à 0,5 mg/j.(186)

Une revue d'études de cas cite également l'utilisation ponctuelle de dérivés de la testostérone et de la fluoxétine. Un patient atteint d'une double pathologie syndrome de Klinefelter et syndrome de Prader-Willi a répondu avec succès à la carbamazépine après une résistance documentée à l'association halopéridol et lorazépam. La fenfluramine n'a pas montré d'efficacité dans un dernier cas.(187)

Un cas rapporté d'une adolescente de 13 ans atteinte du syndrome de Smith-Magenis a montré l'efficacité potentielle de la rispéridone à visée anti-agressive.(188)

De même, dans le syndrome de Sanfilippo, deux cas de patients répondeurs aux oestro-progestatifs sur le plan de l'agressivité sont décrits. Les deux patients présentaient une agressivité qui s'était montrée résistante à de nombreuses interventions pharmacologiques : antipsychotiques, benzodiazépines, carbamazépine voire lithium, bétabloquants pour un des deux cas. L'association utilisée comportait 0,3 mg de norgestrel et 0,03 mg d'éthynil-oestradiol.(189)

Un homme de 28 ans atteint d'une déficience intellectuelle en lien avec un chromosome 22 en anneau dont l'agressivité était résistante aux antipsychotiques de première génération ainsi qu'aux anticonvulsivants a été traité avec succès par du méthylphénidate à faible dose : 30 mg/j.(190)

La buspirone, jusque 25 mg/j, a montré son efficacité chez un patient de 39 ans atteint d'une déficience en lien avec une délétion 18q21. Elle était délivrée en simple aveugle et en cross over avec des périodes de traitement par buspirone seule et des périodes de traitement par buspirone associées à un régime alimentaire dit « pro sérotoninergique ». Le double traitement avait un effet synergique.(191)

Dans le syndrome de Rett, l'olanzapine a été ponctuellement essayée avec succès en association à la clonidine chez une patiente à l'agressivité résistante à d'autres antipsychotiques, aux ISRS et à la buspirone ainsi qu'aux antiépileptiques.(192)

Pour le syndrome de Cornelia de Langes, le diazépam et les antipsychotiques type chlorpromazine et fluphénazine ont montré leur intérêt dans une étude de cas de 1979. La trazodone mais uniquement en association au tryptophane a permis la disparition de comportements agressifs chez un patient. La monothérapie ou un traitement par imipramine seul ou avec le tryptophane ne permettent a priori pas une élévation des taux de sérotonine suffisante à la disparition de ces comportements.(193,194)

Un patient porteur d'anomalie des gonosomes à type de caryotype « XYY » a été traité avec succès par dérivés de la testostérone pour des fantasmes d'agressions sexuelles qui ont disparu sous substitution. Ce cas isolé, et contre-intuitif, est rapporté par Sourial et al. en 1988.(195)

Dans un cas de syndrome de délétion 22q13 à l'origine d'une déficience intellectuelle sévère chez une patiente de 18 ans, la rispéridone a permis une diminution de l'agressivité. Il est cependant à noter que la posologie de 6 mg/j était inefficace tandis que celle de 1 mg/j a permis l'amélioration.(196)

Troubles du spectre autistique

Concernant le chapitre sur les actuels troubles du spectre autistique, seront regroupées les études concernant les patients atteints de troubles envahissants du développement et de psychoses

infantiles en raison de la filiation nosographique entre ces différentes catégories qui ont évolué au fil des classifications.

Les antipsychotiques

Dans la classe thérapeutique des antipsychotiques, une étude rétrospective de Novaes et al. sur 26 patients traités par antipsychotiques, le plus souvent de seconde génération, a montré une association statistiquement significative entre le traitement médicamenteux et l'amélioration de la symptomatologie. La présence d'une déficience intellectuelle était un facteur péjoratif important.(197)

Là encore la rispéridone est la molécule la plus employée.

En 1998, McDougle et al. ont conduit un petit essai randomisé chez des patients adultes de l'actuel spectre autistique. La posologie moyenne employée était de 3 mg/j sur 12 semaines pour obtenir 57% de répondeurs. La tolérance était décrite comme bonne bien que la grande majorité des patients expérimentait au moins un effet indésirable.(198) Un autre essai du même type utilisant la rispéridone aux doses-poids de 0,01 à 0,06 mg/kg/j a montré son efficacité sur le plan de l'irritabilité et du comportement.(199)

Des essais ouverts et des études de cas sont également disponibles et concordants en faveur de l'efficacité de la rispéridone. Les posologies employées se situaient de 1 à 3 mg/j.(200,201)

De surcroît, un essai randomisé en double aveugle de discontinuation a été mené : après une période de traitement ouvert par rispéridone à la dose moyenne de 2 mg/j, les patients sevrés ont rechuté dans 62% des cas contre 12% des cas en cas de maintien du traitement.(202)

Carroll et al. ont conclu à l'absence de différence de réponse à la rispéridone en fonction du type d'agressivité présentée par les patients : auto ou hétéro-dirigée, en lien avec les affects ou non. Une amélioration généralisée était notée.(203)

Lors d'un essai contrôlé randomisé multicentrique sur des enfants atteints d'autisme, la rispéridone a montré un effet sur l'irritabilité selon les parents seulement. Il est également noté dans cette étude que le traitement médicamenteux apporte un bénéfice surtout dans les cas où la symptomatologie de base est plus sévère.(204)

La pharmacogénétique peut permettre d'expliquer en partie la réponse ou non des patients à la rispéridone : Nuntamool et al. ont trouvé une association entre un polymorphisme du gène du récepteur dopaminergique « D2 » et la réponse au traitement. Il est à noter que sur leur échantillon de 82 patients, 89% étaient répondeurs à la rispéridone.(205)

Selon Stigler et al., la palipéridone a permis l'amélioration de 2 patients atteints d'autisme et de déficience légère et modérée à respectivement 12 mg et 6 mg/j.(206) La palipéridone à 6 mg/j et en association avec le valproate a permis la stabilisation d'un patient atteint de TSA et de schizophrénie à début précoce à l'origine d'une agitation et d'une agressivité permanente.(207)

L'aripiprazole a montré une efficacité sur 32 enfants atteints de troubles du neurodéveloppement dont 24 de TSA. Sur l'effectif global, l'efficacité sur l'agressivité était de 54% avec une posologie de 10 mg/j.(126)

Une analyse post-hoc conduite par Aman et al. de 2 essais contrôlés randomisés en double aveugle sur l'aripiprazole en dose flexible de 2 à 15 mg/j et en doses fixes de 5/10/15 mg/j a par ailleurs conclu à l'efficacité de l'agressivité dans tous les cas à l'exception de la posologie fixe de 5 mg/j dans la seconde étude.(208)

Une revue de Deb et al. concernant spécifiquement l'aripiprazole retrouve 2 essais contrôlés randomisés et un total global de 20 études. Les populations cibles ne se limitaient pas qu'aux patients atteints de TSA mais comprenaient aussi ceux atteints de déficience intellectuelle. Les deux essais contrôlés randomisés sont ceux étudiés plus haut par Aman et al., tandis que 3 essais

ouverts positifs supplémentaires sont cités. La majorité des études et séries de cas sont également positifs.(209)

Une série de 12 enfants ou jeunes adultes de McDougle et al. est en faveur d'un traitement par ziprasidone, ce dernier ayant été efficace de 20 à 120 mg/j pendant 6 semaines avec une bonne tolérance et une efficacité de 50%.(210) La ziprasidone a également été efficace en complément d'un traitement par méthylphénidate chez un patient au triple diagnostic de TSA, déficience intellectuelle modérée et TDAH. L'amélioration est survenue en 2 semaines sous 20 à 60 mg/j, avec un recul de 2 mois sans modification du traitement stimulant conduit à 60 mg/j.(211)

Un garçon de 13 ans, résistant à de multiples traitements antipsychotiques, antidépresseurs et anti-impulsifs par clonidine ou guanfacine a répondu à la lurasidone à 30 mg/j, titrée progressivement puis associée à de la trazodone pour améliorer son sommeil.(212)

La quétiapine a bénéficié d'une étude ouverte, sur 11 adolescents de 13 à 17 ans, administrée à faibles doses : de 50 à 150 mg/j. Elle a pu améliorer le sommeil et l'agressivité des patients, domaines corrélés entre eux dans cette petite étude.(213)

La clozapine a eu un intérêt chez un patient de 17 ans avec une déficience sévère associée. Une titration progressive jusque 275 mg/j a été réalisée après l'échec de nombreux traitements.(214)

Un second cas chez un patient autiste avec déficience de 15 ans dont l'agressivité était résistante à la rispéridone et à l'halopéridol a bénéficié d'un traitement par clozapine à 475 mg/j conduit en cross over.(215) Un autre cas a montré l'efficacité de la clozapine chez un patient de 32 ans, résistant à deux antipsychotiques sur le plan de l'agressivité. Un recul de 5 ans, sous 300 mg/j de clozapine, est disponible avec une efficacité satisfaisante. L'effet thérapeutique était obtenu en 2 mois.(216)

Lors d'une étude rétrospective comportant deux cohortes de patients traités par clozapine, une efficacité de cette dernière est mise en évidence avec un recul de plusieurs mois. La dose journalière moyenne était de 340 mg/j.(217)

Concernant les antipsychotiques de première génération, la loxapine a été utile chez un patient de 10 ans décrit par Reinblatt et al. présentant une agressivité en crises imprévisibles dans le cadre d'un autisme avec déficience sévère. Le traitement a été conduit à la dose de 15 mg/j.(218)

Les thymorégulateurs et les benzodiazépines

Hellings et al. se sont intéressés à l'utilité du valproate chez 30 patients adultes ou enfants lors d'un essai contrôlé en double aveugle. La posologie n'était pas fixe mais visait un taux plasmatique de 70 à 100 mg/L. Après 8 semaines, aucune différence n'a pu être mise en évidence.(219)

Une étude ouverte a été conduite par Rugino et al. concernant le lévétiracétam chez 10 garçons de 4 à 10 ans à des doses de 500 à 1000 mg/j. Une efficacité a été observée chez 6 des 10 enfants.(220)

De façon intéressante, Allison et al. ont étudié le cas d'un patient autiste avec déficience modérée traité par lorazépam en alternance et en combinaison avec de l'activité physique. Le rythme de traitement était le suivant : 1/ pas de traitement 2/ journée de sport 3/ combinaison sport et lorazépam 4/ lorazépam seul. Finalement, le lorazépam n'a pas montré d'efficacité, contrairement à l'exercice physique.(221)

Les agents sérotoninergiques

Parmi les antidépresseurs, la venlafaxine a pu avoir un effet paradoxal sur les crises les plus intenses d'une patiente autiste avec un trouble anxieux et une déficience modérée comorbide.(222)

McDougle et al. rapportent également une série de 5 cas dont 4 ont été améliorés sur le plan de l'agressivité par la clomipramine de 75 à 250 mg/j. Un délai d'efficacité de 6 à 12 semaines était nécessaire à l'efficacité du traitement.(223) Chez un autre patient, l'effet positif de la clomipramine était quasiment immédiat et durable avec un recul de 9 mois. Le patient était pourtant résistant aux ISRS.(224)

Posey et al. ont utilisé la mirtazapine chez 26 patients, enfants comme adultes, en ouvert à des doses de 7,5 mg à 45 mg soit 30 mg/j en moyenne. La taille d'effet du traitement était jugée comme faible avec un faible nombre de répondeurs sur les comportements perturbateurs de façon globale.(225)

La sertraline a eu un intérêt en plus d'un traitement par perphenazine et lorazépam à la posologie de 100 mg/j chez un patient de 33 ans. Il est à noter une dégradation comportementale à 200 mg/j, nécessitant un retour à 100 mg/j.(226) Dans une série de 9 cas comportant 5 patients avec un TSA, la sertraline a permis une amélioration cliniquement significative à une posologie variable de 25 à 150 mg/j.(154)

Un essai ouvert sur 42 patients vient compléter ces données, avec un taux de 57% de réponse.(227)

La trazodone a été efficace en cross over chez un patient autiste avec une déficience sévère, en monothérapie à 150 mg/j. L'effet a surtout été notable sur le temps journalier avec agressivité : une diminution de ce temps de 70% était constatée.

La buspirone a été efficace avec une relation dose -effet jusque 90 mg/j chez une patiente atteinte d'autisme et de déficience intellectuelle profonde.(228) La buspirone à forte dose, jusque 80 mg/j, a été efficace chez un patient autiste avec une déficience légère. L'amélioration de l'agressivité chronique a été immédiate et maintenue avec un recul de 2 ans.(229)

Les autres traitements

La galantamine a été étudiée en ouvert chez 13 enfants sur 12 semaines et a montré un effet sur l'irritabilité selon les parents de l'enfant et sur la colère selon les cliniciens. Aucun effet sur l'agressivité isolée n'était noté.(230)

La fenfluramine a bénéficié d'un essai sur 10 patients de 3 à 5 ans atteint d'autisme dit « typique ». Sur les 10 enfants, 8 étaient agressifs. Les enfants ont reçu 15 à 30 mg/j de fenfluramine pour un maximum de 60 mg/j avec une efficacité importante chez 4 d'entre eux, modérée chez 2 et minime chez 3. Il existe une corrélation temporelle importante chez 5 patients avec une récurrence des comportements perturbateurs à l'arrêt du traitement.(231)

Le propranolol a été efficace dans plusieurs séries de cas à des posologies tantôt élevées allant de 320 à 360 mg/j puis à des doses plus faibles de 20 à 40 mg/j. Une étude observationnelle sur 23 patients a employé la dose moyenne de 44 mg/j.(232)

La guanfacine a eu un intérêt chez un patient de 10 ans atteint de TSA sans TDAH comorbide avec une agressivité non répondeuse aux antipsychotiques et avec une intolérance aux stimulants et à l'atomoxétine. La titration progressive jusque 3 mg/j en 3 prises a permis une amélioration nette avec un recul positif de 6 mois.(233)

La clonidine a eu un effet positif chez un patient autiste avec un trouble explosif intermittent comorbide résistant à la thioridazine, à la carbamazépine, au phénobarbital et au clonazépam. Les crises de rage ont cédé sous clonidine 0,6 mg/j avec récurrence à l'arrêt.(234) De la même façon, une étude rétrospective est en faveur de la clonidine à 0,1 mg/j avec une efficacité chez 10 patients sur 17.(235)

Toutefois, les données peuvent être en partie discordantes avec la description de possibles effets paradoxaux.(236)

La niaprazine, un antihistaminique sédatif, a montré une efficacité sur l'agressivité de 25 patients avec troubles du sommeil avec une posologie de 1 mg/kg/j pendant 2 mois. L'agressivité était évaluée par une échelle élaborée spécifiquement pour l'étude.(237)

Thibaut et al. rapportent le cas d'un patient atteint de psychose infantile depuis l'âge de 10 ans et présentant une agressivité résistante aux antipsychotiques, à la carbamazépine, aux benzodiazépines et au propranolol. L'introduction d'acétate de cyprotérone et sa titration jusque 200 mg/j a permis une disparition de l'agressivité et la diminution de son traitement par lévomépromazine ainsi que l'arrêt de la carbamazépine et des benzodiazépines. Le switch vers des analogues de la GnRH n'a cependant pas été fructueux avec une récurrence de l'agressivité.(238)

En plus d'une efficacité possible sur les comportements d'automutilation, la naltrexone a apporté un bénéfice chez deux patients hétéroagressifs rapporté par Panksepp et al. La posologie utilisée était de 0,4 à 0,5 mg/kg tous les 3 jours avec une aggravation en cas d'utilisation de posologies supérieures.(239)

Dans une autre étude de cas, l'acétylcystéine s'est montrée efficace chez un patient de 17 ans atteint de trouble du spectre autistique avec déficience intellectuelle. Son traitement par quétiapine a pu être diminué, et l'acétylcystéine a été administré à 1800 mg/j.(240)

Une tentative originale a été conduite par Van Schalkwyk et al. avec l'administration répétée de nicotine via un patch de 21 mg/j à un patient autiste sans communication verbale possible et multirésistant sur le plan de l'agressivité. Il n'y avait pas de tabagisme passif qui aurait pu fausser les résultats. La pose du patch durant 5 à 7h dès les premiers signes d'agitation permettait une diminution de la durée de cette dernière et permettait une diminution des contentions et des traitements donnés à la demande. Le sevrage progressif sur 1 mois a été réalisé sans retour de l'agressivité au niveau antérieur.(241)

Synthèse concernant les troubles du spectre autistique

Dans une optique de synthèse de la littérature, on peut déjà citer le travail d'Aagnostou et al. qui conclut en faveur de la rispéridone et de l'aripiprazole comme étant les deux seuls traitements validés dans l'irritabilité/agressivité en lien avec les TSA.(242)

Dans les revues les plus anciennes, étaient plus largement étudiés les neuroleptiques de première génération ou les antidépresseurs tricycliques. L'halopéridol était la molécule la plus étudiée avec quelques données disponibles concernant la trifluopérazine, la fluphénazine, le tiotixène et la molindone. La clomipramine avait montré un effet significatif sur les crises de colère, la fluoxétine et la buprionone commençaient à être étudiées. La clonidine et les bêtabloquants étaient déjà cités pour leurs possibles effets anti-agressifs.(243)

Une revue de Posey et al. en 2008 s'est concentrée sur les antipsychotiques avec 5 études contrôlées en faveur de la rispéridone, une en faveur de l'olanzapine et des études uniquement ouvertes pour les autres antipsychotiques.(244) Entre 2008 et 2016, date de la revue de Rizzo et al. concernant spécifiquement l'aripiprazole, 4 essais contrôlés sont recensés sur cette molécule dont 3 positifs sur l'irritabilité et l'agressivité. Une étude a comparé directement la rispéridone avec l'aripiprazole sans différence entre les traitements. La tolérance des antipsychotiques apparaît moyenne cependant avec des effets secondaires notamment extrapyramidaux fréquents.(245)

Aman et al. ainsi que Robb et al. ont conduit des revues globales où les antipsychotiques, notamment la rispéridone, ressortent comme étant le traitement de première intention. Les ISRS ont quelques études en leur faveur, avec la notion toutefois possible d'aggravation sous traitement. Les bêtabloquants apparaissent globalement comme modestement efficaces, de même que les thymorégulateurs. La clonidine et la guanfacine ont quelques données en leur faveur.(246,247) Les données concernant ces deux anti-hypertenseurs se sont étoffées par la

suite comme rapporté par Stigler et al. avec respectivement 2 et 1 essais contrôlés randomisés en faveur. Ces traitements paraissent à ne pas négliger.(248,249)

Les ISRS seraient plus particulièrement efficace en cas d'agressivité liée à l'anxiété et à faible dose, notamment la fluoxétine et la sertraline.(250)

Une autre revue, conduite en 2012, ramène des résultats concordants, en incluant un focus sur le méthylphénidate où deux études négatives sont répertoriées.(251)

Comme rapporté à nouveau par Sung et al., les antipsychotiques sont les traitements les plus validés. Il est à noter toutefois que la clozapine ne dispose en sa faveur que de quelques études de cas. Dans la classe des thymorégulateurs il en est de même pour le lithium.(252)

Dans une revue concernant spécifiquement la population pédiatrique, Parikh et al. identifient également la rispéridone comme le traitement le plus validé. La majorité des autres essais retenus est cependant négative, tant ceux concernant les anticonvulsivants, à l'exception d'un essai positif sur le valproate, que les stimulants, clonidine comprise, ou la naltrexone.(253)

Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TDAH isolé

Les psychostimulants et l'atomoxétine

Dans le cas particulier du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, la littérature nous oriente vers un grand point de consensus : les traitements stimulants apparaissent efficaces pour réduire l'agressivité liée au trouble.

Dès 1972, la lévoamphétamine et la dextroamphétamine apparaissent efficaces en aveugle sur une dizaine de patients par rapport au placebo sur 3 semaines. Le traitement était débuté à 5 mg et titré jusque 30 mg/j au maximum.(254)

La dextroamphétamine à 0,75 mg/kg est efficace contre placebo sur l'hostilité sur un petit échantillon de garçons avec TDAH.(255)

Lors d'une étude ancienne, méthylphénidate et dextroamphétamine se sont avérées comparablement efficaces, sans être dénuées d'effets secondaires parfois importants (respectivement dyskinésie et psychose).(256)

Les stimulants ont été efficaces pour Blader et al. peu importe le niveau de traits d'insensibilité à autrui et d'agressivité dite proactive ou dirigée chez 160 enfants atteints de TDAH plus ou moins comorbide d'un trouble oppositionnel avec provocation ou d'un trouble des conduites.(257) Lors d'un essai sur l'efficacité du méthylphénidate à 0,6 mg/kg sur les symptômes cardinaux du TDAH, l'agressivité s'est montrée également améliorée tant du point de vue des parents que des professeurs.(258)

Le méthylphénidate a été efficace pour diminuer les agressions physiques dans le cadre scolaire à 0,6 mg/kg chez 11 enfants comparé au placebo, tandis que 0,3 mg/kg n'ont pas été efficace.(259)

Toujours dans le cadre scolaire, le méthylphénidate à libération prolongée titré de 20 à 60 mg/j a permis une diminution de l'agressivité jusque dans l'après-midi, surtout si l'agressivité était modérée de base.(260)

Concernant la dose optimale de traitement, Hinshaw et al. ont montré un effet du méthylphénidate à 0,3 mg/kg sur l'opposition et l'agressivité mais pas à 0,6 mg/kg.(261) A contrario, Ullmann et al. ne montre une efficacité du méthylphénidate sur les comportements d'opposition que à la posologie de 0,8 mg/kg, les autres doses-poids étant 0,3 et 0,5 mg/kg.(262)

Barkley et al. ont étudié la réponse au méthylphénidate à 0,3 ou 0,5 mg/kg comparé au placebo chez des enfants TDAH agressifs ou non. Les patients agressifs partent de scores plus importants et montrent une réponse plus élevée au méthylphénidate, sans différence notable entre les deux doses.(263)

Bukstein a réparti 18 enfants de 6 à 12 ans dans un groupe placebo, un groupe méthylphénidate 0,3 mg/g et un groupe à 0,6 mg/kg. Les deux posologies étaient efficaces, lorsque comparées entre elles ; la plus haute dose ne l'emportait de façon statistiquement significative que sur le niveau d'agressivité physique. (264)

Sur les différents sous-types de TDAH, Gorman a étudié l'effet différentiel du méthylphénidate à 0,9 mg/kg en fonction du sous-type inattentif ou combiné. Une efficacité sur le niveau d'agression était constatée uniquement dans le sous-type combiné.(265)

Sugimoto et al. ont effectué une comparaison similaire avec l'atomoxétine, dans deux groupes d'enfants TDAH différenciés par la présence ou non d'antécédents d'abus subis, sans différence en terme de baisse d'agressivité.(266)

Dans une ancienne étude de 1973, les sous-types « socialisé agressif » et « anxieux hyperactif » étaient comparé en termes de réponse aux amphétamines. Le premier groupe répondait à la lévo- comme à la dextro-amphétamine, tandis que le second ne répondait qu'à la dextroamphétamine.(267)

Certains auteurs ont cherché à évaluer l'efficacité des traitements non pas sur l'agressivité exprimée spontanément mais lors d'épreuves de provocation.

Après administration d'une dose unique de méthylphénidate de 5 mg, la réalisation de tests en laboratoire montre une diminution de l'hyperactivité chez les patients TDAH agressifs.(268)

Le méthylphénidate à la dose de 0,3 mg/kg a montré un effet sur la conduite, c'est-à-dire la transgression des règles de vie en communauté ou en famille, sans effet sur la réponse à la

provocation chez les sujets hautement agressifs de base, et avec une majoration paradoxale de la réactivité chez ceux faiblement agressifs.(269) Une autre étude avec la même posologie s'est cependant avérée négative.(270)

Le méthylphénidate à la dose de 0,6 mg/kg a également montré un effet sur le contrôle des émotions lors d'épreuves de provocation verbale par des proches ou d'autres adultes lors de jeux de rôle.(271)

Une étude en laboratoire chez 6 patients tendrait à mettre en évidence non seulement l'efficacité du méthylphénidate pour améliorer la réponse à la frustration mais également un effet dose-réponse.(272)

Toutefois, King et al. rapportent une étude négative où les patients TDAH traités par méthylphénidate ont un résultat intermédiaire à une épreuve de provocation, plus précisément se situant entre celui des contrôles et celui des patients traités par placebo, mais sans différence significative entre les groupes.(273)

Les antipsychotiques

Dans les cas d'agressivité résistante, les cliniciens se sont orientés vers les antipsychotiques et notamment la rispéridone.

Armenteros et al. avaient réalisé un essai contrôlé randomisé en double aveugle en 2007 qui montrait une efficacité de la rispéridone à 1 mg/j en moyenne chez des patients déjà traités par stimulants. L'intégralité de l'échantillon de 3 enfants ont répondu selon l'échelle remplie par les parents. Les professeurs, eux, n'ont pas rapporté de différence.(274)

Dans la même situation d'agressivité résiduelle résistante aux stimulants et à la guidance parentale, la rispéridone a été efficace sur les comportements disruptifs, les compétences sociales et les traits antisociaux à des posologies allant de 2,5 à 3,5 mg/j. Pour être inclus dans l'étude, les enfants devaient avoir été partiellement répondeurs au traitement de première intention.(275) Un autre essai s'avère négatif dans des conditions comparables.(276)

Il convient selon Aman et al. d'attendre un mois de traitement par stimulants à la posologie cible avant de conclure à une inefficacité, les patients les plus à même de répondre étaient les patients avec une amélioration modérée à bonne, mais non pas très bonne par les stimulants et à l'agressivité modérée avant traitement.(277)

Par ailleurs le bénéfice apporté par la rispéridone tendait à se maintenir à 3 mois malgré une légère réaugmentation des symptômes. L'apport de la rispéridone n'est cependant pas significatif à ce terme bien qu'à la limite de significativité ($p=0,058$). (278)

La combinaison atomoxétine et olanzapine a montré 55% d'efficacité sur un petit échantillon d'enfants avec des comportements disruptifs marqués. L'efficacité sur les symptômes du TDAH en eux-mêmes était de 73%.(279)

Duggal et al. rapportent la situation d'un patient de 15 ans atteint à la fois de déficience intellectuelle modérée, de TSA et de TDAH, traité avec succès par méthylphénidate 60 mg/j et ziprasidone 60 mg/j. La rispéridone et la quétiapine avaient auparavant échoué.(211)

De façon plus anecdotique car plus ancienne, la thioridazine à 95 mg en moyenne s'est avérée supérieure à 52 mg d'amphétamine et au placebo sur l'agressivité de patients avec des symptômes de TDAH et une déficience intellectuelle.(280)

La clozapine a été efficace dans deux cas de patients réfractaires à respectivement 400 et 300 mg/j.(281)

Les autres traitements

La clonidine a montré un effet sur le comportement d'enfants traités par stimulants selon les parents, mais pas sur la dimension d'hyperactivité. L'effet a été retardé, survenu au bout de 5 semaines sur les 6 de l'étude, à la posologie de 0,1 à 0,2 mg/j.(282)

Le valproate a également montré des effets bénéfiques à la dose de 20 mg/kg chez des patients traités, avec un nombre de patients en rémission plus important que sous placebo.(283)

Dans des études plus anciennes, les tricycliques ont été utilisés dans le cadre du TDAH.

Yepes et al. ont comparé méthylphénidate et amitriptyline lors d'une étude avec un schéma en cross-over, les posologies étaient respectivement de 20 à 60 mg et de 50 à 150 mg. Les deux traitements se sont avérés efficaces, sans différence entre eux.(284)

L'imipramine (75 ou 150 mg/j) a, quant à elle, été comparée à la dextroamphétamine (15 ou 30 mg/j) sur 41 enfants, sans différence en terme de taille d'effet, mais avec un nombre de répondeurs plus important dans le groupe imipramine.(285)

A l'opposé de l'effet global des antidépresseurs, Zepf et al. ont mené un essai avec un régime appauvri en tryptophane pendant lequel 22 enfants souffrant de TDAH ont été confrontés à une tâche d'inhibition. Ils concluent à une majoration de l'inhibition chez les patients agressifs et une diminution de l'inhibition chez les patients inhibés.(286)

Une supplémentation vitaminique a montré une amélioration selon les cliniciens sur l'inattention sans effet sur l'agressivité lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle.

Les parents ont rapporté une diminution des écarts de conduite.(287)

Synthèse sur le TDAH

Du côté des revues de la littérature et des méta-analyses, il est possible de conclure à l'efficacité des psychostimulants dans l'agressivité liée au TDAH, avec une taille d'effet importante (agressivité masquée) à très importante (agressivité ouverte). La possibilité d'un effet paradoxal est toutefois décrite.(288) L'amélioration comporte une forte variabilité inter-individuelle.(289) King et al. craignent une augmentation de l'agressivité préméditée du fait de l'amélioration de l'agressivité impulsive, notamment à faible dose.(290) Cette crainte n'est pas relayée par les autres auteurs compilés dans cette revue.

Pour les mêmes auteurs, le bupropion et les tricycliques seraient efficaces, avec la possibilité de majoration de l'irritabilité sous bupropion. L'atomoxétine aurait une taille d'effet faible à 1,3 mg/kg/j avec la possibilité toujours d'effet paradoxal. La place de la rispéridone n'est pas discutée, étant donné le peu d'étude disponible en situation d'add-on.(291)

Pour d'autres auteurs, l'atomoxétine n'a pas montré d'efficacité statistiquement significative sur une méta-analyse de 14 études. Il est également à noter un nombre d'agressions globalement faible mais plus important sous atomoxétine, toutefois sans significativité non plus en défaveur du traitement.(292)

Certaines études citent les antiépileptiques thymorégulateurs en add-on mais la rareté des données les place en dernière intention.(290)

TDAH comorbide d'un trouble des conduites ou d'un TOP

Dans le cas d'un TDAH comorbide d'un trouble oppositionnel avec provocation ou d'un trouble des conduites, il convient de se référer à des études spécifiquement construites sur cette population clinique.

Une petite étude a montré une efficacité du méthylphénidate (maximum 40 mg/j), de la clonidine (maximum 0,3 mg/j) et d'une association des deux sur les symptômes de TDAH et de TOP selon les parents et les enseignants. Concernant les troubles des conduites, l'effet était marqué uniquement selon les parents.(293)

Le méthylphénidate seul à la posologie de 0,6 mg/kg a également été efficace dans un petit groupe d'adolescents avec trouble des conduites et TDAH.(294)

A 40 mg/j, il a montré une efficacité sur l'agression de pairs chez 31 enfants atteints de TOP comorbide de TDAH et de tics multiples. L'efficacité prédominait sur les comportements d'opposition plus que sur la désobéissance.(295)

L'adjonction de rispéridone a eu un intérêt en complément des stimulants sur l'agression de pairs dans le contexte de TOP, sans effet sur le TDAH et les troubles des conduites. La dose moyenne était de 1,7 mg/j.(296)

La quétiapine a été efficace chez 24 adolescents atteints de TDAH et de TOP de 12 à 16 ans qui étaient insuffisamment répondeurs au méthylphénidate à libération modifiée. Les posologies étaient flexibles avec un maximum fixé à 600 mg/j.(297)

Pour Elbe et al., c'est la situation d'un patient de 9 ans avec trouble disruptif du comportement avec TDAH qui a été amélioré par méthylphénidate et une faible dose de rispéridone.(298)

La buspirone a été efficace chez un enfant de 8 ans présentant d'importants troubles du comportement évocateurs d'un trouble des conduites. Dans ce cas isolé, le traitement était conduit à 45 mg/j.(299)

Chez un homme de 18 ans, aux comportements impulsifs répétés et ritualisés avec tics associés sur un terrain de TDAH et de troubles des conduites, la fluvoxamine à 250 mg/j a été rapportée comme efficace.(300)

De même chez un patient de 15 ans atteint de TDAH, d'un TOP et d'un trouble de l'humeur, traité par amphétamines, sertraline et valproate, l'oxcarbazépine à 1200 mg/j a permis une amélioration. Il est à noter que le choix d'une bithérapie de traitements thymorégulateurs par deux antiépileptiques s'est fait devant des potentiels évoqués anormaux.(301)

Pour conclure, Blader et al. ont conduit une étude sur 65 enfants atteints de TDAH avec TOP ou trouble des conduites et proposent un raisonnement hiérarchisé pour l'optimisation des stimulants avec en cas de réponse incomplète, l'utilisation dans un premier temps du système de méthylphénidate OROS puis un switch vers le méthylphénidate à libération modifiée de durée d'action intermédiaire puis l'utilisation d'amphétamines. Les auteurs rapportent 50 % d'efficacité.(302)

Turgay et al. ont effectué une revue des traitements disponibles et efficaces dans cette situation clinique de trouble des conduites associé à un TDAH et leur avis rejoint le traitement du TDAH. Ils évoquent l'utilisation des stimulants, de l'atomoxétine, des antidépresseurs sérotoninergiques et tricycliques ainsi que des antipsychotiques et du lithium.(303)

Gorman et al. ont également conduit des recommandations dans un article de synthèse sur ces situations particulières et conseillent les stimulants en première intentions dès les critères de TDAH remplis, peu importe la comorbidité (TOP, trouble des conduites), avec en cas de mauvaise réponse la rispéridone à associer. La place de la guanfacine, de la clonidine et de l'atomoxétine n'est pas définie en raison d'un niveau de preuve moins fort, surtout concernant la clonidine.(304)

Troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites

Trouble des conduites

Les antipsychotiques

Historiquement, dans le trouble des conduites, on a évalué l'efficacité des antipsychotiques et conclu à l'efficacité similaire de la thioridazine et du molindone sur 31 garçons agressifs en double aveugle.(305)

La quétiapine a montré une efficacité selon le clinicien, mais pas selon les parents, lors d'un petit essai en double aveugle, à la posologie variable de 200 à 600 mg/j.(306) Lors d'un petit essai ouvert à 4,4 mg/kg sur 17 patients, elle a été efficace sur les problèmes de conduite.(307) Une étude ouverte suivie d'un suivi prolongé, au total de 8 à 18 semaines, de 9 adolescents traités par quétiapine à 6 mg/kg/j maximum, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre la fin de l'étude ouverte initiale et la fin du suivi total.(308)

La rispéridone a été étudiée lors d'un essai de 10 semaines chez 20 adolescents, essai randomisé avec un placebo. La posologie utilisée s'étalait de 1,5 à 3 mg/j pour une dose moyenne de 0,75 à 1,5 mg/j et a permis d'obtenir une différence entre les deux groupes à l'échéance de l'étude et par rapport au niveau symptomatique de base.(309)

L'aripiprazole a également été évalué lors d'une petite étude ouverte, avec une posologie allant jusque 20 mg/j. Le traitement a permis une diminution significative de l'hétéro-agressivité physique.(310)

Une étude sur 11 enfants a conclu à l'efficacité de l'association olanzapine et atomoxétine chez des enfants atteints de TDAH et de comportements disruptifs répétés s'approchant fortement

du spectre du Trouble oppositionnel avec provocation/Trouble des conduites.(279)

L'olanzapine a également été efficace lors d'une autre étude comportant 6 patients avec des comorbidités tant sur le plan de la déficience intellectuelle que sur le plan neuropsychiatrique (syndrome de Gilles de la Tourette, TSA, TDAH, ...etc).(123)

La clozapine a été employée chez 7 adolescents dans le cas de troubles des conduites avec résistance aux approches psycho-sociales et à au moins trois traitements médicamenteux différents. Elle s'est avérée efficace de 100 à 600 mg/j sur les agressions, les écarts de conduites et le respect des règles.(311)

D'autres études un peu plus anciennes se sont intéressées au traitement par lithium bien que l'efficacité ne soit pas statistiquement significative dans 2 essais contrôlés randomisés en double aveugle de 50 et 33 adolescents. L'efficacité était présente de façon ponctuelle chez certains patients sans effet sur l'humeur, avec des lithémies allant de 0,6 à 1,25 mmol/L.(312,313)

Un autre essai contrôlé randomisé sur 40 patients a montré une efficacité de lithémies allant de 0,8 à 1,2 mmol/L sur l'agressivité, cependant au prix d'effets secondaires invalidants chez plus de la moitié des patients.(314)

Un essai sur 61 enfants hospitalisés a concerné directement l'association halopéridol 1 à 6 mg/j versus lithium pour un taux de 0,3 à 1,5 mmol/L versus placebo. Les traitements actifs sont apparus efficaces, sans différence entre eux. Le lithium était le mieux toléré des deux.(315) Un autre petit essai ouvert sur 9 patients avec des lithémies de 0,8 à 1,3 mmol/L est positif.(316)

Les autres traitements

Globalement, une revue de la littérature sur l'effet du lithium dans le trouble des conduites ne peut conclure du fait de l'hétérogénéité des quelques études disponibles. De plus leurs résultats

apparaissent contradictoires avec 3 études répertoriées sur 5 positives seulement. L'efficacité se cantonne aux agressions impulsives dites « explosives » .(317)

La carbamazépine a montré des résultats mitigés avec une première étude pilote positive et une étude plus conséquente négative. Les doses des deux études s'étalaient de 400 à 800 mg/j avec des taux plasmatiques de 4,8 à 20 mg/L.(318,319)

Le divalproate a bénéficié d'un essai chez 71 garçons, randomisé en double aveugle, où il a été comparé à lui-même selon deux niveaux de posologies. La forte dose s'étant révélée plus efficace.(320) Un second essai vient confirmer ces données avec un protocole similaire.(321) Employé parmi des enfants atteints de TOP ou de trouble des conduites, il a montré un effet d'amélioration globale mais pas spécifique sur l'agressivité.(322)

Encore dans une optique de comparaison de faibles versus fortes doses, les fortes doses ont montré leur efficacité, majoritairement chez les patients présentant une agressivité impulsive plus que proactive.(323)

La trazodone a permis un contrôle de l'agressivité chez un adolescent de 15 ans à 200 mg/j, avec une recrudescence après une diminution involontaire à 75 mg/j avant l'atteinte d'un nouveau contrôle des symptômes une fois la posologie efficace réatteinte.(324) Une autre étude a concerné 22 enfants atteints soit de TOP soit de trouble des conduites, 13 d'entre eux sont décrits comme répondeurs à la trazodone, avec un recul de 3 à 24 mois.(325)

Le méthylphénidate a ponctuellement été évalué dans le trouble des conduites avec ou sans TDAH associé, ainsi sur 84 enfants randomisés vers du méthylphénidate à maximum 60 mg/j ou vers du placebo, deux tiers avaient un TDAH. L'essai s'est avéré positif avec un effet du méthylphénidate sans lien statistique avec le TDAH.(326)

La clonidine a été efficace dans un essai pilote sur 17 enfants, avec une posologie de 0,05 mg à 0,4 mg/j. Le recul disponible variait de 1 à 18 mois selon les patients.(327)

Trouble oppositionnel avec provocation

Dans le trouble oppositionnel avec provocation, un essai a évalué le méthylphénidate en présence ou non d'une comorbidité avec le TDAH. La posologie de 0,75 mg/kg/j en trois prises a permis une amélioration dans les deux groupes de façon significative.(328)

Un autre essai a comparé le méthylphénidate à la rispéridone, chacun d'entre eux chez 20 patients, pendant 6 mois. Les deux traitements étaient efficaces sans différence entre eux sur l'agressivité.(329)

Il convient de noter une étude sur un groupe de 25 patients avec un trouble des conduites, au départ inclus dans une étude sur l'efficacité du lithium, qui a été associé au placebo et chez qui les auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs d'une réponse au placebo. Les facteurs retrouvés étaient la violence à domicile, la présence d'antécédents criminels chez les parents et l'absence totale d'hyperactivité même légère.(330)

Une revue systématique comportant 17 études doublée d'une méta analyse de 3 études conclut principalement en faveur de la rispéridone pour le traitement de l'agressivité et des problèmes de conduites. Les autres antipsychotiques n'ont pas été suffisamment évalués pour conclure.

Les autres stratégies thérapeutiques apparaissent difficilement recommandables du fait d'un manque de données. Ainsi, le lithium, le méthylphénidate et la clonidine pourraient avoir un intérêt. Le valproate a été un peu plus étudié, avec une méta analyse négative.(331) Une seconde méta-analyse comportant sept études sur la rispéridone et une sur la quétiapine est concordante,

avec une forte variabilité inter-individuelle. Cette méta-analyse a été mise à jour en 2017 avec une étude supplémentaire sur la rispéridone et une sur la ziprasidone. Les données restent en faveur de l'efficacité de la rispéridone.(332,333)

En l'état actuel des connaissances, la rispéridone et le méthylphénidate sont les traitements avec la plus grande taille d'effet.(334)

Troubles de la personnalité

Trouble de la personnalité borderline

Dans le cas spécifique du trouble de la personnalité borderline, la littérature est bien peu fournie, en dépit du haut taux de prévalence du trouble parmi la population des patients psychiatriques notamment hospitalisés.

Un premier essai préliminaire, randomisé mais largement asymétrique en termes d'effectif a comparé le divalproate au placebo chez 16 patients sur 10 semaines. L'effet s'est avéré statistiquement significatif sur l'agressivité et l'irritabilité.(335)

Une étude ouverte a concerné le divalproate de 750 à 2000 mg/j sur 12 semaines chez 20 patientes, avec là une amélioration clinique globale et de l'irritabilité, sans effet sur l'agressivité lorsque considérée isolément.(336)

Ces résultats sont confirmés par une étude portant sur 30 patientes atteintes de personnalité borderline et d'un trouble bipolaire de type 2, chez qui le divalproate a permis une diminution de l'agressivité globale.(337)

L'essai préliminaire a été confirmé via un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur 52 patients avec une dose moyenne de 1350 mg (intervalle de 500 à 2250 mg/j). L'effet a été statistiquement significatif sur l'agressivité impulsive.(338)

La lamotrigine a été efficace sur l'agressivité impulsive d'un patient de 26 ans, après échec des ISRS et IRSNa, à la posologie de 200 mg/j. L'amélioration a été notable en 4 semaines.(339)

La lamotrigine a montré son efficacité en double aveugle à la même dose chez 18 patientes borderline comparées à neuf témoins, avec une diminution du sentiment de colère, qu'il soit intériorisé ou extériorisé. L'effet était toujours présent à 18 mois.(340,341)

Le topiramate a bénéficié d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur 8 semaines à la posologie de 250 mg/j chez 29 patients et a montré une diminution de la colère. L'agressivité en tant que telle n'avait pas été évaluée. Cette étude a été ensuite poursuivie en ouvert sur 18 mois, avec une persistance de l'effet clinique sur la colère qu'elle soit intériorisée ou extériorisée.(342,343)

Les mêmes études ont été conduites chez des patients borderline homme, avec une efficacité sur l'agressivité extériorisée à la fin de l'étude initiale. L'efficacité était globale sur les versants intériorisés et extériorisés après 18 mois.(344,345)

Un second essai pilote a concerné l'olanzapine, la fluoxétine et l'association des deux selon un schéma randomisé en double aveugle sur 8 semaines. 45 patientes ont été incluses, réparties de façon comparable entre les 3 groupes. L'ensemble des traitements se sont avérés efficaces, avec un avantage en faveur de l'olanzapine ou de la combinaison sur la fluoxétine seule.(346)

L'olanzapine, associée à la thérapie comportementale dialectique, a été étudiée à faible dose chez 34 femmes en comparaison du placebo. Il y avait une tendance non significative à une réponse plus rapide dans le groupe olanzapine.(347)

Dans la sous-population des patients borderline présentant un trouble de l'usage des opiacés comorbide et substitués par méthadone, l'olanzapine 5 à 10 mg/j et la sertraline 50 à 100 mg/j ont été comparées. Les deux traitements étaient efficaces avec une supériorité de l'olanzapine.(348)

L'aripiprazole à la posologie fixe de 15 mg a montré son effet sur l'agressivité par rapport au placebo chez 52 patients lors d'un essai contrôlé randomisé.(349)

La rispéridone a bénéficié d'un essai ouvert dans le contrôle de l'agressivité chez 15 patients.

La dose moyenne de 3,2 mg/j a permis une amélioration sur l'agressivité globale.(350)

L'arsenapine a été étudiée lors d'un essai ouvert non contrôlé portant sur des patients bipolaires de type 1, avec ou sans comorbidité de personnalité borderline, à la dose de 5 à 10 mg, en plus de leur traitement habituel. L'effet est statistiquement significatif sur l'impulsivité et l'agressivité, peu importe le statut comorbide. Toutefois, des analyses post-hoc montrent une moindre diminution de l'agressivité globale en cas de comorbidité, nonobstant une diminution plus importante de l'agressivité physique dans ce cas.(351)

Une étude pilote sur la quétiapine a été conduite chez 14 patients, en ouvert sur 12 semaines, à une dose de 200 à 400 mg/j (moyenne à 310 mg/j), avec une efficacité sur l'impulsivité, l'impression clinique globale et le nombre de « crises de rage ».(352) Cette donnée sur l'impulsivité est confirmée par une seconde étude ouverte, sans évaluation de l'agressivité à proprement parler. Les doses allaient de 100 à 800 mg/j.(353)

Une troisième étude ouverte a été conduite sur 12 semaines à 540 mg/j de moyenne (intervalle de 400 à 800 mg/j) avec une efficacité sur l'agressivité globale.(354)

La clozapine a montré son effet chez 7 patients psychotiques atteint d'un trouble de la personnalité borderline comorbide, dans le cadre d'une étude rétrospective évaluant

l'agressivité via le nombre de contention ou isolement, le nombre de blessures du personnel et d'autres éléments indirects.(355)

Les antidépresseurs sérotoninergiques, notamment la sertraline, ont montré une efficacité chez une patiente avec une personnalité borderline caractérisée par une intolérance à la frustration et une impulsivité importante. L'amélioration est survenue sous 100 mg/j, et se maintient après un recul de 6 mois.(226)

Selon les connaissances actuelles, la sérotonine serait largement impliquée dans les circuits neuronaux supposés de l'agressivité. Notamment une corrélation entre l'agressivité et la réponse neuro-hormonale de la prolactine à une déplétion en sérotonine a été mise en évidence dans certains travaux. (356)

La réponse thérapeutique aux ISRS pourrait être médiée par le polymorphisme du transporteur de la sérotonine, avec une meilleure réponse à la fluoxétine en cas d'allèle long.(357)

Le lithium a été constaté comme efficace chez un homme de 30 ans, avec un diagnostic de trouble de la personnalité borderline et auteur de violences physiques à l'encontre d'enfants. Le patient est décrit comme résistant aux antipsychotiques et aux antidépresseurs tricycliques, mais répondeurs sous une lithémie de 1,3 à 1,5 mmol/L, avec des rechutes lors de périodes avec des lithémies plus basses.(358)

Zanarini et al. ont évalué l'efficacité des acides oméga 3 chez 20 patientes par rapport à 10 témoins. L'agressivité a diminué de façon statistiquement significative à 1g/j d'EPA.(359)

Quelques études de synthèse nous sont disponibles :

Raj et al., en 2004, reprennent certaines des études précitées en répertoriant également une étude négative sur la fluvoxamine, une sur la carbamazépine et une étude positive sur la fluoxétine à

40 mg/j, bien que l'effet placebo apparaisse particulièrement élevé dans cette étude. La phénelzine a également été étudiée à une seule reprise, à la posologie de 60 mg/j, et a montré une diminution de l'hostilité.(360) Goodman et al. ont publié une autre revue qui se prononce en défaveur de l'utilisation du divalproate.(361)

Au total, l'amitriptyline, la fluoxétine et la fluvoxamine n'ont pas eu d'effet significatif selon la revue de Latalova et al. en 2010.

L'olanzapine et l'aripiprazole serait efficace, a contrario de la ziprasidone. Concernant l'halopéridol, les données sont discordantes. La classe des thymorégulateurs apparaît plus prometteuse, avec un effet positif de la lamotrigine, du divalproate et du topiramate. De façon plus anecdotique, les auteurs rappellent l'effet positif des oméga 3.(362)

Trouble de la personnalité antisociale

Quelques études se sont intéressées au trouble de la personnalité antisociale, en dépit de son caractère peu sensible aux traitements médicamenteux.

Concernant les études de cas, le propranolol à 80 mg/j a permis l'amélioration du contrôle des émotions chez un patient de 20 ans présentant un trouble de la personnalité antisociale prototypique.(65)

Le méthylphénidate a montré un intérêt chez deux patients atteint de ce trouble de la personnalité, l'un des deux ayant un antécédent de TDAH diagnostiqué dans l'enfance, le second présentant un nombre important d'agressions impulsives. Aucun des deux ne présentait les critères d'un TDAH actuel. Le méthylphénidate a permis une diminution de l'agressivité.(363)

La rispéridone à 6 mg/j a permis une diminution de l'agressivité et de l'impulsivité chez un patient, au prix du développement d'une akathisie importante que les auteurs ont pu contrôler via une trithérapie par anticholinergique, benzodiazépine et bêtabloquants. L'observance est décrite comme bonne et l'effet s'est maintenu avec un recul de 6 mois.(364)

Le lithium a permis l'amélioration d'un patient avec des lithémies cibles de 0,6 à 1 mmol/L. Le patient était décrit comme résistant aux antipsychotiques, barbituriques, benzodiazépines et tricycliques.(365)

De façon plus anecdotique, l'ayahuasca, un hallucinogène sérotoninergique, a amélioré l'état dysthymique, l'adhésion à un programme de réinsertion et le niveau de violence d'un patient antisocial.(366)

Une série de 7 cas avec trouble de la personnalité antisociale et un haut niveau de psychopathie a mis en évidence une amélioration significative de l'agressivité dans 6 cas sur 7 sous 150 à 350 mg/j de clozapine.(367)

Une autre série de 4 patients avec un haut score de psychopathie, hospitalisés en milieu sécurisé, a montré un effet intéressant de la quétiapine de 600 à 800 mg/j sur l'agressivité, l'impulsivité et l'irritabilité auto rapportées.(368)

Un essai contrôlé randomisé a comparé la tiagabine au placebo chez 12 patients présentant un haut niveau d'agressivité et des comportements antisociaux répétés. La posologie s'étalait de 4 à 12 mg/j durant 5 semaines avec une efficacité comportant une relation dose-réponse.(369)

Concernant les revues de la littérature, Khalifa et al. ont inclu 8 études dans une revue Cochrane, une seule étant intégralement dédiée au trouble de la personnalité antisociale, et retrouvent une évidence faible en faveur de trois molécules : la phénytoïne, la nortriptyline et la bromocriptine. La nortriptyline et la bromocriptine ont été évaluées par rapport à l'anxiété et au nombre de

jours de consommation d'alcool, seule la phénytoïne a montré un intérêt dans l'agressivité impulsive. Au vu du peu de robustesse des données, aucune conclusion n'était possible.(370)

Troubles de la personnalité par cluster ou mélangés

En considérant les troubles de la personnalité, non de façon individuelle mais en les regroupant par cluster ou les considérant tous ensemble de façon indifférente, certaines études ont pu conclure à l'efficacité de quelques traitements, notamment concernant l'impulsivité et les passages à l'acte qui en découlent.

Ainsi Coccaro et al. ont étudié l'effet de la fluoxétine de 20 à 40 mg/j chez 40 patients atteints de trouble de la personnalité et présentant des passages à l'acte impulsifs. Une amélioration de l'irritabilité et de l'agressivité était notée avec un recul de 3 mois.(371) Une seconde étude similaire conclut par ailleurs à la meilleure efficacité de la fluoxétine en cas de génotype comportant une homozygotie pour l'allèle long du récepteur à la sérotonine « 5-HTTLPR ».(372)

Chez les patients résistants à la fluoxétine, le divalproate a montré son efficacité sur 6 patients sur les plans de l'irritabilité et de l'agressivité.(373)

En considérant uniquement les patients atteints d'un trouble de la personnalité issu du cluster B, la fluoxétine a à nouveau montré son efficacité dans un petit essai contrôlé randomisé. Il existait chez les patients sous fluoxétine une corrélation entre l'effet anti-agressif et la réponse hormonale de la prolactine à la D-fenfluramine, un agent sérotoninergique.(374)

Le test à la fenfluramine, qui est un agent proche des ISRS du fait d'une action de libération de la sérotonine, consiste en l'administration en une prise unique de ce composé associé à la surveillance plasmatique régulière de la prolactine. Cette surveillance hormonale permet l'étude

du tonus sérotoninergique central. Plusieurs études se sont intéressées à établir des corrélations entre la réactivité de l'axe gonadotrope et la sévérité, le pronostic ou la réponse thérapeutique dans divers troubles psychiatriques : dépression, troubles anxieux, ... etc. L'agressivité, du fait de la large implication sérotoninergique dans sa physiopathologie a également bénéficié de quelques études utilisant ce test.(375,376)

Un essai ouvert sur le citalopram, employé de 20 à 60 mg/j, a montré là encore un effet positif similaire à la dose moyenne de 45 mg/j.(377)

Enfin, le divalproate a également bénéficié d'un essai contrôlé multicentrique en double aveugle qui incluait des patients avec un trouble explosif intermittent, un trouble de stress post-traumatique ou un trouble du cluster B. Seuls ces derniers répondaient statistiquement au traitement par divalproate. Le taux sanguin visé était compris entre 80 et 120 mg/L.(378)

Enfin, une dernière étude s'est intéressée aux traits de personnalité prédictifs ou non d'une réponse à un traitement anti-agressif par fluoxétine chez des patients atteints de trouble explosif intermittent : il apparaît que le neuroticisme et l'évitement du danger sont tous deux inversement corrélés à l'agressivité en fin d'étude.(379)

Trouble bipolaire

Trouble bipolaire chez l'adulte

Peu d'études se sont intéressées à la prise en charge de l'agressivité survenant dans le cadre du trouble bipolaire. En outre la plupart de ces études concernent l'évaluation de l'effet des

thérapeutiques thymorégulatrices sur l'agressivité lors des phases aiguës en plus de l'effet sur l'humeur.

Le divalproate a montré un bénéfice sur l'agressivité de 30 patientes atteintes d'un trouble de la personnalité borderline et d'un trouble bipolaire de type 2 lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle de six mois. (337)

Frye et al. ont effectué une revue de l'efficacité de l'aripiprazole dans l'agressivité bipolaire en incluant 2 essais contrôlés en double aveugle. Les auteurs concluent en faveur de l'efficacité du traitement.(380)

Dans une seconde revue de 4 essais, Buckley et al. ont comparé l'efficacité d'une monothérapie par quétiapine à 400-800 mg/j versus placebo à celle d'une bithérapie de quétiapine 200-800 mg/j ou placebo associé à du lithium ou du divalproate. Ils concluent contre-intuitivement à une efficacité plus durable de la monothérapie par rapport à la bithérapie sur l'agressivité.(381)

De façon plus anecdotique, la tiagabine a été employée puis étudiée de manière rétrospective chez 36 patients présentant des crises de rage dans le cadre d'un trouble d'usage de substance, de trouble explosif intermittent ou de trouble bipolaire. La titration débutait à 2 mg pour un maximum fixé à 32 mg bien que la posologie moyenne soit au final inférieure à 16 mg/j. Sur les 29 patients analysables, 20 étaient considérés comme répondeurs.(382)

La gabapentine a été utile chez un patient de 30 ans atteint d'un trouble bipolaire décrit comme sévère et dont l'agressivité impulsive était résistante au valproate. Un switch pour la gabapentine à 900 mg/j a permis une amélioration rapide en 2 jours devenue totale en 2 semaines.(383)

Trouble bipolaire pédiatrique

Les études sur le trouble bipolaire pédiatrique sont relativement nombreuses au vu de la rareté du trouble. Ce trouble a de surcroît été remanié, en effet l'apparition du trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle vient exclure certains enfants présentant une irritabilité quasi-permanente associé à des manifestations comportementales du champ diagnostique du trouble bipolaire. Avant le DSM-5, le diagnostic de trouble bipolaire pédiatrique aurait probablement été posé chez ces enfants.

La rispéridone s'est montrée efficace dans le traitement d'épisodes hypomaniaques avec manifestations agressives chez des patients mineurs comme adultes.(384) De même, en cas d'agressivité résistante aux thymorégulateurs, la rispéridone jusque 2,5 mg/j a montré un intérêt sur un petit échantillon.(385) La présence d'un trouble oppositionnel avec provocation ou d'un trouble des conduites comorbide apparaît comme étant un facteur pronostic de réponse positive à la rispéridone.(386) Une revue rétrospective de Saxena et al. sur 6 patients suivis pendant 18 mois est en faveur de l'effet anti-agressif de la rispéridone en cas de résistance de ce symptôme aux thymorégulateurs anticonvulsivants. Une sédation et une akathisie sont toutefois constatées comme effets indésirables(387)

Ercan et al. rapportent trois cas d'enfants de 8 à 12 ans, considérés comme bipolaires et dont l'agressivité résistait à plusieurs antipsychotiques, notamment la rispéridone, et chez qui le zuclopenthixol a été employé avec succès à des doses de 2 à 8 mg/j.(388)

Un essai randomisé en double aveugle a comparé l'efficacité de la quétiapine de 400 à 600 mg/j au valproate à des taux plasmatiques de 80 à 120 mg/L, sans aucune différence significative entre les deux traitements.(389)

La clozapine a été utilisée avec succès chez un enfant de 11 ans atteint de trouble bipolaire et de TDAH, avec une résistance de son agressivité au valproate et à de nombreux

antipsychotiques. La clozapine à 300 mg/j a permis une amélioration et une baisse des autres traitements.(281)

Une étude rétrospective comparant des enfants traités par valproate ou oxcarbazépine pour un trouble bipolaire avec une agressivité prégnante a conclu à une meilleure efficacité du valproate sur l'oxcarbazépine, administrés respectivement en moyenne à 794 et 609 mg/j. Une légère aggravation de l'agressivité pourrait survenir sous oxcarbazépine bien que le lien de causalité ne soit pas strictement établi.(390)

Le valproate a été efficace en ouvert sur 13 adolescents sur 14 en manie (nb = 1) ou en état mixte (nb = 13) à la dose-poids de 20 mg/kg/j sur l'agressivité mais également l'hostilité et l'irritabilité.(391) Une seconde étude ouverte sur 2 adolescents aux diagnostics principalement de trouble bipolaire ou de cyclothymie retrouve également un effet anti-agressif.(392) Cette efficacité semble s'étendre aux enfants présentant un trouble du spectre bipolaire, c'est-à-dire présentant un phénotype proche mais ne remplissant pas strictement les critères nécessaires au diagnostic. Lors de l'étude rétrospective concernée, c'était l'effet sur l'agressivité impulsive qui était évalué.(393)

Troubles anxieux et dépressifs

Les études sur l'agressivité dans les troubles anxieux et dépressifs sont plus rares bien qu'ils puissent être à l'origine d'une telle symptomatologie en cas d'expression atypique. Chez certains patients, l'hostilité et la dysrégulation émotionnelle sont les premiers symptômes à apparaître lors d'un épisode dépressif débutant, avant la baisse de la thymie. En cas de traitement efficace, l'hostilité est également la première à s'améliorer. Certains auteurs pointent la responsabilité du manque de sérotonine dans les deux types de symptômes.(394)

Cependant d'un point de vue épidémiologique, on constate un effet anti-agressif possible de la diminution de prescription des ISRS : depuis l'instauration d'une « black box » sur les boîtes d'antidépresseur aux Etats-Unis, visant à mettre en garde contre le risque supposé augmenté de suicide chez les adolescents traités, Gupta et al. ont constaté une diminution statistiquement significatives des homicides, agressions et autres événements violents dans la période suivant la mise en place de l'avertissement. Toutefois, il convient de rappeler que ces données épidémiologiques ne font pas l'unanimité.(395)

De même certains cas rapportent la majoration de l'agressivité chez certains patients déprimés lors de la mise en place d'un traitement antidépresseur, notamment chez les enfants.(396)

Chez une patiente de 38 ans, traitée pour un épisode dépressif caractérisé associé à une agressivité prémenstruelle chronique et traitée par paroxétine, l'adjonction d'aripiprazole de façon intermittente les dix derniers jours de chaque cycle a permis une disparition de l'agressivité.(397)

Enfin, il convient de rappeler qu'en cas de trouble du registre bipolaire, un traitement adéquat de ce dernier doit être la première option thérapeutique y compris en cas d'agressivité comme l'illustre le cas d'un patient de 30 ans présentant un état de « désespoir agité » associé à des épisodes de violence impulsive répétés, chez qui le diagnostic d'hypomanie a été posé a posteriori après l'essai fructueux de lithium qui a permis l'amélioration thymique et comportementale.(398)

En cas d'anxiété modérée chez les enfants, la buspirone a été utilisée lors d'un essai ouvert sur 25 patients de 8 ans en moyenne. La posologie employée était de 28 mg/j en moyenne. Outre cette efficacité, il convient de rappeler la possibilité de majoration de l'agressivité rapportée chez 4 patients voire d'épisodes maniaques rapportés chez 2 patients. Enfin seuls 3 patients ont

poursuivi le traitement au long cours, les autres n'étant pas suffisamment améliorés par ce dernier.(399)

Chez des enfants atteints de trouble disruptif ou de TDAH avec agressivité associés à une anxiété importante et à un évitement social, un essai contrôlé a comparé l'adjonction de rispéridone ou de placebo à un traitement par stimulants et par guidance parentale. Une efficacité est constatée par les professeurs sur l'anxiété mais pas par les parents, et aucune efficacité n'est rapporté sur l'agressivité.(400)

Enfin, les ISRS ont pu avoir une efficacité dans des cas de mères ayant des phobies d'impulsion d'agression de leurs enfants, y compris si ce dernier symptôme ne semblait pas, selon les auteurs, s'inscrire dans un trouble anxiodépressif caractérisé.(401)

Trouble de stress post-traumatique

Concernant le trouble de stress post-traumatique, la rispéridone à faible dose a eu un effet significatif sur l'irritabilité et l'agressivité d'un échantillon de 15 vétérans lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle. Les posologies s'étalaient de 0,5 à 2 mg/j pendant 6 semaines.(402)

Un patient de 42 ans a bénéficié d'un effet sur le trouble de stress post-traumatique et sur l'agressivité associée sous lamotrigine 125 mg/j après l'absence d'amélioration sous plusieurs traitements : plusieurs ISRS, carbamazépine, quétiapine et clozapine.(403)

Enfin, Forster et al. rapportent l'efficacité du lithium chez deux patients vétérans agressifs verbalement sans effet sur le trouble de stress post-traumatique. L'effet était noté également sur l'irritabilité et l'impulsivité. Les lithémies d'équilibre étaient de 0,7 à 0,9 mmol/l et de 1,1 à 1,3 mmol/L.(404)

Trouble obsessionnel-compulsif

De rares études concernent le traitement de l'agressivité dans les troubles obsessionnels compulsifs. Ainsi Cohen et al. rapportent le cas d'un patient dont l'agressivité s'est améliorée après traitement par quétiapine 350 mg/j après avoir résisté au méthylphénidate, à la clonidine, à la sertraline, à la fluvoxamine, à la buspirone, à la rispéridone et à l'halopéridol.(405)

La rispéridone a amélioré les mouvements choréiques, l'agressivité et les autres comportements impulsifs d'un patient souffrant de TOC post-streptococciques dits « PANDAS ».(406)

Diaferia et al. ont communiqué sur les effets indésirables des antidépresseurs sérotoninergiques utilisés à fortes doses dans les troubles obsessionnels compulsifs. L'agressivité de patients traités était améliorée chez 5 patients par une diminution des posologies et l'ajout de carbamazépine.(407)

Syndrome de Gilles de la Tourette

Quelques études se sont spécifiquement penchées sur le syndrome de Gilles de la Tourette en raison de l'intrication neuropsychiatrique qui le définit, de la diversité des symptômes psychiatriques possibles et notamment l'agressivité impulsive.

L'aripiprazole a été efficace lors d'une étude rétrospective sur des tics moteurs complexes caractérisés par des crises d'agressivité chez 37 adolescents réfractaires à un premier traitement.

La dose moyenne était de 12 mg/j avec une efficacité sur l'agressivité dans 96% des cas, avec toutefois 22% d'arrêt de traitement pour effets secondaires.(408)

L'olanzapine a été efficace sur l'agressivité lors d'un essai sur un petit effectif de 12 enfants, de 2,5 à 20 mg/j.(409) Une deuxième étude sur un petit effectif, à une posologie cette fois-ci flexible et suivant une titration montre une efficacité statistiquement significative à la dose moyenne de 14 mg/j. Les patients étaient également des enfants jusque 13 ans.(410)

Un dernier essai de même ampleur a été conduit sur la rispéridone, à posologie variable mais avec une moyenne de 2,5 mg/j et ce, en simple aveugle. Une efficacité est également notée.(411)

Enfin un cas ponctuel d'un adulte de 24 ans présentant des crises de rage en lien avec le syndrome de Gilles de la Tourette comorbide d'un TDAH est rapporté. Ce patient était résistant ou intolérant aux antipsychotiques, aux antidépresseurs tricycliques, à la buspirone, aux anticonvulsivants, à la clonidine et au lithium. Une réponse a été obtenue avec de faibles doses de sertraline avec une résolution complète des crises sous 50 mg/j.(412)

Troubles dissociatifs

Deux études sont répertoriées concernant les troubles dissociatifs : une première de Fichtner et al. rapporte le cas d'une agressivité marquée lors de fluctuations de personnalité en lien avec un trouble dissociatif de l'identité. Le traitement comportait initialement de la fluphénazine, du lithium et des benzodiazépines. Un relai de ces dernières par de la carbamazépine à 400 mg/j titrée jusque 1000 mg/j a permis une amélioration.(413)

La seconde étude rapporte deux cas de patientes présentant des symptômes dissociatifs intenses associés à un trouble de la personnalité borderline. La première patiente ne présentait pas de trouble dissociatif clairement étiqueté comme comorbide tandis que la seconde présentait un trouble dissociatif de l'identité. Dns les deux cas, l'utilisation de la carbamazépine a permis une

amélioration de l'agressivité, pour la seconde patiente en association avec du lithium et de la chlorpromazine.(414)

Troubles de l'usage de substances

Dans le champ du trouble de l'usage de substance, la plupart des études ne concernent pas des patients spécifiquement sélectionnés sur cette problématique mais plutôt présentant une comorbidité.

Néanmoins, l'olanzapine a pu montrer lors d'un essai contrôlé randomisé sa supériorité sur l'agressivité de patients sous traitement de substitution aux opiacés par méthadone par rapport au valproate. Les patients porteurs de troubles de l'axe 1 du DSM étaient exclus et les troubles de la personnalité les plus fréquents étaient les troubles borderline et antisociaux. Aucun effet de l'olanzapine n'était cependant constaté sur l'irritabilité, la suicidalité et la posologie de méthadone nécessaire.(415)

Allen et al. ont également montré l'intérêt d'un patch de substitution nicotinique de 21 mg/j chez des patients schizophrènes fumeurs admis en urgence dans une situation d'agitation : la diminution de l'agitation était plus importante chez les patients substitués, surtout si le niveau de dépendance était jugé faible.(416) Un essai contrôlé randomisé s'est intéressé à la possibilité de majoration de l'irritabilité ou de l'agressivité lors d'un sevrage tabagique traité par varénicline par rapport au placebo chez des adultes sains par ailleurs. Les résultats définitifs ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les groupes étudiés.(417) Lors d'un tâche de laboratoire de provocation, Cherek et al. montrent un effet anti-agressif de la substitution par gommes nicotiniques chez des patients en sevrage par rapport à des gommes placebo et encore plus par rapport à l'absence de traitement.(418)

Concernant le sevrage en alcool et l'agressivité dans ce contexte aigu, une étude rétrospective sur 2 ans concernant l'halopéridol par voie intra-musculaire à 5 mg montre une efficacité et une tolérance satisfaisante. (419)

Dans le sevrage aux benzodiazépines, une étude sur un petit effectif de Saxon et al. suggère un effet anti-agressif de l'administration de flumazénil à partir de la posologie de 0,5 mg chez 10 patients sevrés de benzodiazépines depuis 4 à 266 semaines (soit plus de 5 ans) comparé à 10 témoins.(420)

Trouble explosif intermittent

Le trouble explosif intermittent est un trouble méconnu, dont le diagnostic n'apparaît pas fréquent mais qui concerne hautement l'étude de l'agressivité, puisque cette dernière fait partie intégrante de la définition du trouble. Elle en est l'essence même.

Très peu d'études sont disponibles et ces dernières ciblent principalement les agents sérotoninergiques et les anticonvulsivants.

La pertinence des agents sérotoninergiques est soutenue par une aggravation de l'agressivité sous déplétion sérotoninergique par fenfluramine.(421)

Coccaro et al. ont mené un essai contrôlé en double aveugle chez 30 patients traités par fluoxétine, valproate ou placebo. Les posologies étaient titrables, avec une dose initiale de 20 mg de fluoxétine et de 1000 mg de divalproate. Il est à noter un nombre important de perdus de vue, et une étude, au final, négative.(422)

Dans la classe des anticonvulsivants, la tiagabine a montré son efficacité sur 20 patients sur 29 lors d'une revue rétrospective. Il était réalisé une titration à point de départ de 2 mg, avec un

maximum à 32 mg. Il est à noter que l'effectif était constitué de plusieurs diagnostics, à savoir des patients atteints de trouble explosif intermittent mais aussi de trouble de l'usage de substance et de trouble bipolaire. (382)

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle a évalué le lévétiracétam à la posologie maximale de 3000 mg/j pour maximum 10 semaines n'a pas montré de différence statistiquement significative.(423)

Deux revues de la littérature sont disponibles. La première date de 2007 et répertorie des cas et petites séries de cas où la sertraline, le métoprolol, la carbamazépine ont ponctuellement pu se montrer efficaces. McElroy et al. proposent un traitement par ISRS chez les patients avec une composante dépressive subsyndromique et un thymorégulateur chez ceux comportant une certaine excitation. Mattes et al. ont trouvé une supériorité de la carbamazépine à 400 mg/j sur le propranolol à 160 mg/j dans une population comportant des patients explosifs intermittents. En conclusion, les auteurs placent les thymorégulateurs en première intention puis les ISRS ou les bêtabloquants, ceux-ci étant indiqués surtout si la composante émotionnelle survient par accès.(424)

Jones et al. ont conduit la deuxième revue avec une méta-analyse portant sur 10 essais et 489 patients montrant un effet global positif des thymorégulateurs mais avec une hétérogénéité élevée. L'effet était à la base statistiquement significatif pour un essai sur le lithium, deux sur la carbamazépine ou l'oxcarbazépine et trois pour la phénytoïne.(425)

Troubles neurologiques et neurocognitifs, dégénératifs ou apparentés

Troubles neurocognitifs non spécifiés ou mélangés

La majorité des études incluant des patients atteints de trouble neurocognitif majeur ont inclus des patients peu importe le diagnostic étiologique sous-jacent. Les troubles neurocognitifs sont alors considérés comme un ensemble hétérogène mais présentant des symptômes psycho-comportementaux communs, qui vont répondre aux mêmes stratégies thérapeutiques.

Les antipsychotiques

Parmi les antipsychotiques de première génération, l'halopéridol a été largement utilisé avant l'avènement des antipsychotiques de seconde génération.

Une étude d'Allain et al. l'a comparé au placebo et au tiapride, avec des posologies de respectivement 2 à 6 mg/j et 100-300 mg/j, pendant 3 semaines sur 306 patients. Les deux traitements ont été supérieurs au placebo sans différence entre eux. Toutefois, le tiapride était le mieux toléré des deux antipsychotiques.(426)

Le zuclopenthixol a été efficace à des posologies fixes de 2 ou 4 ou 6 mg comme à une posologie variable de 4 à 20 mg/j. L'effet a été statistiquement significatif par rapport au niveau symptomatique initial et ce, dès la première semaine, à l'exception pour la dose de 2 mg/j où l'effet a été un peu plus retardé.(427)

Le zuclopenthixol a par ailleurs montré une efficacité équivalente à la melpérone avec toutefois une plus grande rapidité d'efficacité(428), ainsi qu'une efficacité supérieure à une bithérapie halopéridol associé à la lévomépromazine au coucher.(429)

Des études de cas et petites études ouvertes ont été publiées sur la rispéridone avec des effets statistiquement significatifs, à des posologies s'échelonnant de 1 à 2 mg/j.(430,431)

Par ailleurs, un premier essai contrôlé randomisé en double aveugle évalue le placebo versus la rispéridone en 3 posologies fixes : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Sur l'agressivité, une efficacité était notée à partir de 0,5 mg/j, tandis que les symptômes psychotiques nécessitaient au moins 1 mg/j.(432) Une étude ouverte multicentrique de 3909 patients retrouve également cet effet positif de la rispéridone à 1,6 mg/j en moyenne.(433)

Lors d'une analyse post-hoc de 3 essais contrôlés randomisés, la rispéridone a confirmé son efficacité sur l'agitation, les symptômes psychotiques et l'agressivité.(434)

Un essai a comparé la loxapine et l'halopéridol dans l'agressivité de 40 patients, sans différence statistiquement significative entre les traitements, mais avec une moindre tolérance de l'halopéridol. Les doses moyennes respectives étaient de 36 mg et 7 mg/j.(435)

Une revue Cochrane concerne spécifiquement l'halopéridol dans cette indication avec une amélioration de l'agressivité au prix d'un risque important d'effet secondaire. En conclusion, son utilisation n'était pas recommandée en routine et devait selon les auteurs être pensée au cas par cas.(436)

Une cohorte de 998 patients a été employée pour comparer les antipsychotiques entre eux : 20% de la cohorte était traitée par olanzapine, 29% par halopéridol et 50% par rispéridone pour des symptômes psycho-comportementaux divers. L'olanzapine présentait une meilleure efficacité globale comparée aux autres traitements, y compris après contrôle des niveaux de sévérité initiaux.(437)

Concernant les doses efficaces, une revue de Daniel et al. conclut à une efficacité de la rispéridone jusque 2 voire 4 mg/j selon les études. La quétiapine serait efficace dès 100 mg/j

tandis que l'olanzapine a montré son efficacité à 5 mg/j sur les symptômes psychotiques et à 10 mg/j sur l'agressivité.(438)

Parallèlement à la démonstration de l'efficacité des antipsychotiques s'est développé un certain nombre d'alertes concernant leur sécurité chez les patients atteints de troubles neurocognitifs, avec une mortalité accrue sous traitement et un surrisque d'événement cardio-vasculaires, notamment cérébro-vasculaires. En 2008, Haw et al. ont réalisé un audit de pratique sur 60 patients et concluent à une efficacité satisfaisante des antipsychotiques. Toutefois, les auteurs concluent aussi à une prise en compte trop faible des facteurs de risque cardio-vasculaires des patients, à une consultation insuffisante des proches et à une titration trop rapide et trop haute des traitements.(439)

Bridges-Parlet et al. ont conduit un essai contrôlé randomisé en double aveugle de sevrage chez 36 patients des antipsychotiques pour une durée de 4 semaines. 22 patients sevrés ont ainsi été comparés à 14 patients non sevrés. Un échec de sevrage est survenu chez seulement deux d'entre eux, sans augmentation statistiquement significative du nombre d'épisodes d'agressivité entre les groupes.(440)

Les benzodiazépines et les thymorégulateurs

Concernant les benzodiazépines utilisées seules, la littérature est succincte. Le lorazépam à 0,5 mg à 1 mg a été utilisé avec succès chez 2 patients lors d'une étude de cas.(441)

Une étude pilote sur 13 patients a étudié la carbamazépine à 800 mg/j chez des patients atteints de TNCM vivant à domicile et présentant une agressivité chronique. Sous traitement, les passages à l'acte étaient moins fréquents, moins intenses et moins longs. Des dosages plasmatiques avaient permis de contrôler l'atteinte de la bonne cible thérapeutique.(442) Trois

cas rapportés par d'autres auteurs ont été améliorés à des posologies plus faibles, de l'ordre de 100 à 300 mg/j, afin de diminuer l'agressivité contextuelle aux moments des soins, des patients.(443) 8 autres cas traités par carbamazépine ou valpromide ont été déclarés améliorés.(444)

Enfin, un essai contrôlé randomisé sur 51 patients institutionnalisés a montré un effet statistiquement significatif avec 77% de répondeurs. La posologie employée était de 300 mg/j. L'étude n'a pas été menée à son terme du fait de l'efficacité du traitement en analyse intermédiaire.(445)

Un essai de sevrage a été conduit chez 45 patients traités pour 6 semaines par 300 mg/j de carbamazépine : cet essai a montré un retour à l'état antérieur des 45 patients sans autre événement notable.(446)

L'oxcarbazépine n'a cependant pas montré d'efficacité chez 103 patients lors d'un essai sur 8 semaines à des doses de 300 à 900 mg/j.(447)

Le divalproate a montré un intérêt tout d'abord dans une série de 4 patients et dans une petite étude sur 12 patients où il a amélioré 11 d'entre eux, avec des doses de 500 à 1500 mg/j, pour des taux plasmatiques de 40 à 100 mg/L.(448,449) Une seconde étude sur 15 patients traités par 656 mg/j de divalproate en moyenne, seul ou en add-on d'un antipsychotique, a également montré un intérêt du traitement.(450) Une autre encore sur 39 patients retrouve l'efficacité de 480 mg/j de divalproate sur l'agressivité.(451) D'autres cas isolés sont rapportés.(452)

Un essai plus conséquent sur 110 patients est positif, cependant dans cette étude le divalproate était associé à du tiapride et l'ensemble du traitement était conduit à faible dose. Les doses moyennes étaient de 134 mg de divalproate et de 34 mg de tiapride.(453)

Finalement, une revue de 5 études réalisées par Baillon et al., portant sur 430 patients, retrouve globalement des résultats négatifs sur des échelles globales mesurant l'agressivité.(454)

Le topiramate a permis une amélioration chez des patients agressifs traités de façon isolée par topiramate ou en association avec un antipsychotique (rispéridone ou zuclophenthixol). Les posologies s'étalaient de 25 à 100 mg/j.(455)

Une petite étude rétrospective s'est intéressée à la gabapentine chez 24 patients, avec une amélioration importante décrite chez 17 d'entre eux, et une amélioration modérée chez 4 autres. La posologie était variable, de 1300 mg/j en moyenne, pour une posologie initiale de 100 à 300 mg/j et une posologie maximale de 3600 mg/j.(456)

Miller et al. ont rapporté le cas d'un patient de 62 ans atteinte de démence vasculaire avec agressivité et des comportements sexuels inappropriés, répondeur sous 900 mg/j de gabapentine. Cette étude de cas est accompagnée d'une revue de sept autres études ou série de cas, où pour 23 patients, 15 répondeurs sont notifiés pour des posologies très variables : de 300 à 2400 mg/j.(457)

Gallagher et al. ont effectué une revue de la littérature en 2014 concernant la place des anticonvulsivants, et retiennent surtout l'efficacité de la carbamazépine avec le plus haut niveau de preuve disponible dans cette classe thérapeutique. Le valproate montre des résultats discordants avec une revue Cochrane concluant en sa défaveur. La gabapentine serait prometteuse mais souffre de l'absence d'essai contrôlé. Les autres traitements n'ont bénéficié que de données infimes.(458) Guay et al. concluent également en faveur de la carbamazépine.(459)

Selon Konovalov et al. en 2007, les données sur la carbamazépine apparaissent également mitigées avec deux études contrôlées positives et deux négatives. Les auteurs sont concordant avec les autres résultats de la revue précédemment citée.(460) Déjà en 1998, Grossman et al. constataient un plus grand nombre de données sur la carbamazépine que sur le valproate.(461) Supasutthumrong et al. ont également rapporté le cas d'un patient traité avec succès par gabapentine 3600 mg/j et ont effectué une revue concernant la gabapentine et la prégabaline.

Concernant la prégabaline, son utilisation est marginale avec seulement 6 cas rapportés, son utilisation ne peut donc être recommandée en l'état actuel des connaissances. Concernant la gabapentine, elle s'est globalement montrée efficace mais n'a jamais bénéficié d'essai contrôlé, son utilisation est donc recommandée en cas d'échec des stratégies précédentes.(462)

Les agents sérotoninergiques

Dans un courte étude ouverte, le citalopram avait montré une efficacité chez 9 patients sur 16 avec une globale bonne tolérance chez 13 d'entre eux.(463) Un autre cas de patient agressif par crises pluriquotidiennes répondeur à la fluoxétine après avoir résisté aux antipsychotiques, benzodiazépines, à la trazodone et très partiellement répondeur à la carbamazépine est décrit.(464)

Une revue narrative de Farina et al. a inclus 4 études en faveur de l'équivalence de l'halopéridol et de la trazodone, une étude est en faveur des mêmes conclusions avec la sertraline. Cependant, les résultats apparaissent plus mitigés en ce qui concerne les études contre placebo, en effet seules deux études incluses sont positives contre neuf négatives.(465)

La trazodone a été efficace lors d'une série de 5 cas, à la posologie de 100 mg, et associée à 1g de tryptophane : trois cas montraient une bonne efficacité, un cas une efficacité partielle et le dernier patient n'était pas répondeur.(466)

La buspirone a eu un intérêt pour un patient de 85 ans atteint d'une maladie d'Alzheimer et d'une démence vasculaire à la posologie de 20 mg/j.(467) Par la suite, une étude rétrospective sur 179 patients, à la posologie moyenne de 25 mg/j, a mis en évidence deux tiers de répondeurs, de façon modérée à marquée dans 40% des cas.(468)

Les traitements hormonaux

L'acétate de cyprotérone à 100 mg/j a permis l'amélioration rapide de l'agressivité d'un patient de 82 ans atteint de maladie d'Alzheimer avec agressivité résistante. En outre, les auteurs rapportent dans les TNCM un essai contrôlé randomisé en comparaison de l'halopéridol en défaveur de ce dernier. Un essai ouvert non contrôlé positif est également rapporté.(469) Une étude pilote sur 19 patients, décrits comme en impasse thérapeutique, a montré une efficacité sur l'agressivité à 92 mg/j en moyenne.(470)

Les œstrogènes ont ponctuellement été employés avec succès, comme le rapportent Shelton et al., dans des cas d'agressivité, sexuelle ou non. Les deux cas décrits ont été traités par 0,625 ou 1,875 mg/j d'œstrogènes conjugués.(471) Deux petits essais contrôlés randomisés ont été conduits, chez 15 et 16 patients, majoritairement mais pas exclusivement des hommes, avec respectivement un effet sur l'agressivité globale et physique et un effet sur une échelle globale de mesure des troubles du comportement sans individualisation précise de l'agressivité.(472,473) Un troisième essai concerne les œstrogènes en patch à la dose de 50 à 100 µg par semaine chez 27 hommes. Aucun effet statistiquement significatif n'était noté à l'exception d'un effet rebond à l'arrêt du traitement.(474)

Les autres traitements

Concernant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, une étude rétrospective montre plus d'agressivité dans le groupe de patients qui ont arrêté leur traitement comparé au groupe l'ayant poursuivi en continu.(475)

Les bêtabloquants, et plus précisément le propranolol, ont été concernés par une étude sur 12 patients. Le traitement conduit à posologie variable de 10 à 80 mg/j de propranolol a été efficace

chez 8 d'entre eux, avec un recul de 1 à 14 mois.(476) Une autre étude de même ampleur a montré un effet positif, avec cette fois-ci un intervalle de posologie de 80 à 560 mg/j.(477)

Une étude plus anecdotique concerne l'allopurinol, utilisé dans une série de 6 cas comprenant cinq patients atteints de maladie d'Alzheimer et un patient atteint de démence fronto-temporale. La posologie initiale était de 300 mg/j avec possibilité d'augmentation si réponse partielle. Sur les six patients, cinq sont décrits comme répondeurs.(478)

Une autre série de cas de Carr et al. comprenant quatre patients atteints de troubles neurocognitifs a permis une réponse à l'allopurinol chez trois d'entre eux, à des posologies moins importantes : 100 mg/j dans les quatre cas.(71)

Le dronabinol a montré une efficacité lors d'une étude rétrospective sur 40 patients pendant une semaine. Il était également noté une amélioration du sommeil et de la prise alimentaire.(479)

Le tétrahydrocannabinol a échoué à démontrer un effet lors d'un essai contrôlé randomisé chez 50 patients répartis entre le traitement actif et le placebo.(480)

Une constatation intrigante est rapportée chez 3 patients dont l'agressivité a été améliorée de façon inattendue après l'introduction de warfarine puis l'atteinte d'un INR thérapeutique. L'amélioration fortuite des 3 patients a même permis une diminution des traitements concomitants. Les auteurs hypothétisent une amélioration possible de la circulation cérébrale.(481)

Quant à Tsai et al., ils se sont intéressés à quantifier la posologie d'antalgiques reçus chez des patients atteints de troubles cognitifs mineurs ou majeurs et de rechercher une éventuelle association avec le niveau d'agressivité. Cette association n'a pas été retrouvée, seul le degré de sévérité de l'altération cognitive apparaissait en lien avec le degré d'agressivité.(482)

Synthèses de la littérature concernant les troubles neurocognitifs

Diverses revues ont compilé les résultats de la littérature : en 2010, Ballard et al. répertorient 11 essais contrôlés randomisés concernant les antipsychotiques de première génération, le plus souvent l'halopéridol et 18 concernant les secondes générations, surtout la rispéridone à 2 mg/j. L'étude CATIE-AD rapporte une amélioration des symptômes psycho-comportementaux mais cet effet n'est pas significatif lorsqu'on évalue l'impression d'amélioration du clinicien. Les effets apparaissent présents mais modestes au long cours. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase n'ont pas montré selon eux d'efficacité dans l'agitation et l'agressivité aiguë mais plus dans l'anxiété, les symptômes dépressifs et l'apathie. Le citalopram apparaîtrait avantageux avec un effet semblable à celui de la rispéridone en termes de taille. La sertraline a également montré un intérêt.(483)

Cipriani et al. ne rapportent pas de différence en terme d'efficacité concernant les antipsychotiques, en privilégiant néanmoins la rispéridone jusque 2 mg/j. Les auteurs statuent également en défaveur du divalproate.(484) D'autres auteurs ont répertorié les traitements antipsychotiques ayant un effet statistiquement significatif dans la littérature : rispéridone, aripiprazole, olanzapine et halopéridol.(485) Aupperle et al. se sont intéressés à comparer les antipsychotiques entre eux au vu des essais réalisés contre placebo, mais ne retrouvent pas de différence entre la rispéridone et l'olanzapine qui étaient les deux molécules avec le plus de données.(486)

Si la rispéridone jusque 2 mg/j est régulièrement citée comme traitement de première intention de l'agitation, une méta-analyse de Corbett et al. de 2014 ne retrouve une efficacité qu'à la limite de la significativité de la rispéridone à 2 mg/j. La rispéridone à 1 mg/j n'a par ailleurs pas fait ses preuves. Les auteurs soulignent également le risque relatif de survenue d'événement

cérébro-vasculaire à 3 et une majoration de la mortalité sous traitement qui est réduite par le sevrage du traitement. Les auteurs concèdent toutefois l'absence d'alternative validée.(487)

D'autres auteurs retrouvent les mêmes risques et insistent sur la difficulté d'évaluer la balance bénéfico-risque de certaines situations. Dans la même revue, ils suggèrent une efficacité possiblement supérieure de l'olanzapine sur la rispéridone sur l'agitation ou l'agressivité. Les ISRS ont montré leur efficacité lors d'essai contrôlé mais une méta-analyse de 2005 est négative. Enfin la carbamazépine aurait un bénéfice mais modeste. Les traitements pro-cognitifs apparaissent controversés dans la littérature sans conclusion portée sur leur emploi ou non.(488)

Les connaissances nouvelles acquises ces dernières années ne semblent pas avoir bouleversé les niveaux de recommandations car en 1998, Mintzer et al. publiaient une revue contenant déjà les principaux points clés thérapeutiques : effet présent mais modeste des antipsychotiques, effet possible des ISRS et apparentés (trazodone), quelques données en faveur de la carbamazépine, moins de données et une moindre tolérance du valproate, quelques pistes concernant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase mais bien souvent sur d'autres symptômes que l'agressivité.(489)

Davies et al. établissent en 2018 des recommandations fondées sur les données de la littérature en terme d'efficacité et de tolérance. Les auteurs préconisent tout d'abord de ne pas retirer les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou la mémantine lorsque ceux-ci sont en place, à moins que les symptômes comportementaux ne puissent être rattachés de façon certaine au traitement. Ils préconisent comme traitement d'appoint à la demande le lorazépam ou la trazodone et comme traitement de fond la rispéridone en première intention. Les lignes de traitement suivantes sont constituées par la quétiapine ou l'aripiprazole puis la carbamazépine. En

quatrième ligne est citée le citalopram avant la gabapentine et la prazosine, cette dernière ayant bénéficié d'un unique petit essai en 2009.(490)

Une autre revue différencie le traitement de l'agitation en fonction du mécanisme étiologique de cette dernière : les symptômes psychotiques aigus sont traités par antipsychotiques injectables à la posologie minimale efficace. Quant au versant chronique, les auteurs citent la rispéridone. L'irritabilité bénéficie d'un traitement antidépresseur par mirtazapine ou citalopram. Les ISRS ont également leur place dans l'agitation anxieuse. L'opposition est traitée par ISRS ou rispéridone. La composante nyctémérale est éligible à une resynchronisation par hypnotique ou mirtazapine.(491)

Franco et al. se positionnent différemment en admettant que les antipsychotiques ont une efficacité indéniable mais aux prix de risque accru de mortalité ou d'événements cérébro-vasculaires. Des risques spécifiques sont encourus chez les patients atteints de maladie à corps de Lewy. Il convient donc selon eux d'envisager l'emploi des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine ou du citalopram. Ils ne recommandent pas l'emploi des anticonvulsivants.

Une revue plus ancienne, de 1986, s'attarde sur les antipsychotiques de première génération sans directive claire extrapolable. La thioridazine est une des molécules les plus étudiées avec une efficacité supérieure au diazépam et possiblement à l'halopéridol et à la chlorpromazine. Concernant les benzodiazépines, l'oxazépam a été plus efficace que le chlordiazépoxyde dans une étude. Cette revue répertorie également des cas d'amélioration sous propranolol.(492)

*Maladie d'Alzheimer**Les antipsychotiques*

En parallèle des études portant sur le traitement de l'agressivité dans les troubles neurocognitifs regroupés de façon globale, certaines études se sont focalisées uniquement sur le traitement de l'agressivité en lien avec la maladie d'Alzheimer.

L'agressivité en tant que symptôme psycho-comportemental de la maladie d'Alzheimer est considérée comme un cluster de symptômes comportant l'agitation et l'irritabilité, c'est pourquoi certaines études regroupent ces différentes notions et ce, de façon variable d'une étude à l'autre.(493)

Parmi les antipsychotiques de première génération étudiés, le chef de file reste l'halopéridol. Bien que des données ponctuelles soient disponibles concernant les autres molécules. Ainsi, le thiothixène a montré son efficacité sur 5 patients inclus en raison d'une opposition aux soins. Cette dernière opposition confinait à l'agressivité lors des cas les plus sévères. L'oxazépam et la diphénhydramine ont également pu se montrer ponctuellement efficaces.(494)

Sur l'halopéridol, on trouve un essai en deux phases : une phase classique de comparaison de l'halopéridol en deux dosages 2 à 3 mg/j ou 0,5 à 0,75 mg/j contre placebo et une phase de discontinuation avec l'intégralité de l'échantillon traité par placebo. Durant la première phase, l'halopéridol à 2-3 mg/j se montrait plus efficace que le placebo et les plus faibles doses. Cette présomption d'efficacité est renforcée par la dégradation lors du sevrage et de la prise du placebo.(495)

Concernant les antipsychotiques de seconde génération, l'essai CATIE-AD a concerné 421 patients avec une maladie d'Alzheimer présentant des symptômes psychotiques, de l'agressivité ou des épisodes d'agitation. Les patients étaient randomisés afin d'être assignés à des doses variables de rispéridone, d'olanzapine, de quétiapine ou à un placebo pour 36 semaines. L'antipsychotique apparaissant globalement le plus efficace était la rispéridone, tant sur les scores globaux que sur l'hostilité ou les symptômes psychotiques. L'olanzapine arrivait en seconde position, mais avec une dégradation thymique et de l'autonomie significatives. Il convient de rappeler l'absence de bénéfice selon le point de vue du clinicien, cité plus haute. (496) Ces données ont été reprises par Ballard et al. qui insistent également sur le risque cérébrovasculaire associé aux antipsychotiques. Ils soulignent également l'absence de données sur la tolérance cognitive.(497)

Malgré l'étude CATIE-AD en sa défaveur, la quétiapine a tout de même montré son intérêt lors d'une étude ouverte à des posologies de 50 à 150 mg/j sur 12 semaines.(498)

Bien que moins performant sur les phénomènes psychotiques que la rispéridone selon l'étude sus-citée, l'olanzapine a été statistiquement efficace sur ce plan lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique à des doses fixes de 5, 10 et 15 mg/j. Dans cette étude, les effets sur l'agressivité n'étaient pas probants.(499)

L'amisulpride a amélioré 18 patients aux stades modéré à sévère sur le plan de l'agitation lors d'une étude ouverte sur 12 semaines.(500)

Une étude a été conduite avec la blonasérine, un antipsychotique de seconde génération non commercialisé en France : 5 patients ont été traités après avoir été sélectionnés en raison de leur résistance préalable à deux antipsychotiques. Toutefois, le traitement n'a pas eu l'effet escompté.(501)

Nagata et al. se sont intéressés aux facteurs prédictifs d'un arrêt possible des antipsychotiques lors d'une étude sur 421 patients avec des symptômes psychotiques ou une agressivité. Aucun

facteur prédictif de poursuite du traitement n'a été retrouvé, cependant des facteurs prédictifs de bonne réponse ont été mis en évidence : un MMS bas, un traitement par rispéridone plutôt qu'une autre molécule, un antécédent de diabète, un bon état général et des symptômes psychotiques sévères.(502)

Devanand et al. ont conduit de leur côté un essai de discontinuation : les patients étaient tous traités en ouvert avec de la rispéridone à 0,9 mg/j en moyenne et les répondeurs étaient ensuite randomisés entre le groupe placebo et le groupe rispéridone. L'essai a duré 32 semaines sur 110 patients avec un taux de rechute plus élevé dans le groupe placebo à tous les temps d'évaluation.(503)

Les traitements procognitifs

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été étudiés dans les troubles du comportement de la maladie d'Alzheimer, indépendamment de leur effet pro-cognitif.

Toutefois, il convient de rappeler la possibilité d'effet paradoxal lors de leur utilisation dans cette indication, comme rapporté par Bianchetti et al. Dans leur étude, un patient développa une agressivité sous donépézil.(504)

La rivastigmine à la posologie de 6 mg/j a eu un effet sur le comportement sexuel inapproprié à type de demandes sexuelles multiples d'une patiente de 72 ans atteinte de troubles cognitifs mixtes car en lien avec une maladie d'Alzheimer et avec une démence vasculaire.(505)

La mémantine a également été étudiée dans le traitement des troubles du comportement en lien avec la maladie d'Alzheimer. Sleeper et al. rapportent en 2005 le cas d'un patient de 78 ans traité par rispéridone en raison de comportements agressifs répétés. L'introduction de mémantine à 20 mg/j dans ce contexte de maladie d'Alzheimer au stade sévère a permis une amélioration clinique et une diminution de la rispéridone.(506)

Un essai contrôlé randomisé a par la suite été conduit en comparant mémantine 20 mg/j au placebo. Malheureusement cet essai a été prématurément arrêté en raison d'un échec de recrutement. Au moment de son arrêt aucune différence entre les traitements n'était notable.(507)

Une analyse post-hoc portant sur 3 études concernant la mémantine et ses effets sur le plan cognitif a été conduite avec un effet global en faveur du traitement sur l'agitation.(508)

Les autres traitements

Le mibampator, agissant lui aussi sur la voie glutamatergique en tant que modulateur allostérique du récepteur « AMPA », a été évalué lors d'un essai contrôlé randomisé à la posologie de 3 mg/j, sans efficacité sur l'agitation ni sur l'agressivité.(509)

Passmore et al. rapporte le cas d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer de 93 ans, agité et agressif au moment des soins, résistant à des antipsychotiques, au citalopram et au lorazépam, ayant répondu au midazolam administré 15 à 30 minutes avant les soins. La titration a été progressive avec une efficacité à 6 mg.

Le valproate a bénéficié d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle selon un schéma en cross-over sur 14 patients malades d'Alzheimer institutionnalisés. Il a été observé une dégradation statistiquement significative du comportement selon l'échelle NPI et une tolérance médiocre.(510)

Le lithium est actuellement étudié par Denavand et al. dans un essai contrôlé portant sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer agressifs ou agités, avec ou sans symptômes psychotiques. La lithémie cible est de 0,2 à 0,6 mmol/L, cependant aucun résultat n'est encore disponible.

La sertraline a été évaluée lors d'un petit essai contrôlé randomisé à la posologie de 100 mg/j avec une efficacité sur l'agressivité et l'irritabilité. Un niveau bas d'agression, le sexe féminin et une élévation importante de la prolactine suite au test à la fenfluramine étaient associés à une meilleure réponse.(511)

Le citalopram a bénéficié d'un essai contrôlé randomisé multicentrique sur 186 patients : la dose de 30 mg/j était utilisée pendant 9 semaines. Schneider et al. se sont intéressés aux facteurs influençant la bonne réponse au traitement et retrouvent un meilleur pronostic chez les patients ambulatoires, les patients les moins sévères, les patients de la tranche d'âge 76-82 ans et l'absence de traitement concomitant par benzodiazépine.(512) Une amélioration était présente également dans le groupe placebo.(513) Une petite étude ouverte était à contrario précédemment négative avec le citalopram.(514)

La trazodone a également bénéficié d'un essai ouvert de petite taille, à la posologie de 75 mg/j en 3 prises avec un effet significatif sur l'irritabilité, l'anxiété, et les perturbations affectives au sens large. Cet effet pouvant contribuer à diminuer l'agressivité.(515) Un patient atteint de maladie d'Alzheimer dans le cadre d'une trisomie 21 a également traité avec succès par trazodone à 200 mg/j. L'efficacité du traitement a pu être vérifiée par un sevrage avec reprise de l'agressivité qui a à nouveau cédée à sa réintroduction.(516) Elle a également permis l'amélioration de 9 patients agressifs et de 6 patients opposants aux soins sur 13 au total lors d'une étude de Kitamura et al.(517)

Les traitements anti-androgènes ont bénéficié de quelques observations ponctuelles. Ainsi Amadeo et al. rapportent une série de trois cas d'hommes atteints de maladie d'Alzheimer dont deux ont été traités avec succès par médroxyprogestérone à la posologie de 200 mg par semaine : dans un cas pour désinhibition sexuelle, et dans un autre pour agressivité. Le troisième cas correspond à une situation de sérendipité : il s'agissait d'un patient agressif et

opposant aux soins traité par leuproréline pour un cancer de la prostate. Une aggravation initiale pouvant correspondre à un effet « flare-up » s'est ensuivie d'une amélioration clinique.(518)

Rosin et al. rapportent également le cas d'un patient de 78 ans dont l'agressivité liée à sa maladie d'Alzheimer est apparue résistante à de nombreux traitements tout en répondant à un analogue de la GnRH à type de goséréline en injection retard trimestrielle après une période d'injection mensuelle et une couverture de l'effet « flare-up » par diéthylstilbestrol.(519)

L'association dextrométhorphan-quinidine a montré un intérêt lors d'un unique essai contrôlé randomisé multicentrique par rapport au placebo. Cependant le traitement a été associé à 8 % d'effets secondaires considérés comme importants (contre 4% sous placebo) qui viennent pondérer le bénéfice.

La prazosine aurait montré une efficacité lors d'un essai sur 32 patients à la posologie moyenne de 5,7 mg/j, bien qu'aucun test statistique ne soit cité par les auteurs.(520)

Peskind et al. ont conduit quant à eux un essai contrôlé et randomisé en double aveugle sur le propranolol, employé à la posologie de 106 mg/j en moyenne qui est à la limite de la significativité sur l'agressivité et l'anxiété.(521)

Une revue de la littérature comportant 6 études a été réalisée par Liu et al., elle comportait au total 67 patients pour deux molécules testées : la nabilone et le dronabinol. L'effet apparaît restreint à l'agitation, et plus encore, à l'agitation nocturne. L'effet sur l'agitation nocturne pourrait être uniquement temporaire avec la disparition de cet effet chez certains patients au bout de 2 jours. On note la faible qualité méthodologique de ces données avec une seule étude contrôlée sur un nombre faible de patients.(522) Une méta-analyse sur ce sujet a également été réalisée avec un résultat non significatif et une grande hétérogénéité des 6 études incluses.(523)

Synthèse

Une revue de la littérature a été réalisée, mais ne comportant pas que des études exclusivement sur la maladie d'Alzheimer.

Les auteurs rapportent l'utilisation du lorazépam ou de l'halopéridol en aigu. Les antipsychotiques apparaissent de loin les traitements avec les données les plus robustes, avec 23 essais en faveur, toutefois une piètre tolérance cognitive, sur le plan des chutes, ou encore vasculaire. Deux essais sont en faveur des ISRS, tandis que le valproate apparaît inefficace et délétère. La carbamazépine, le lithium et le propranolol ont quelques données minimales en leur faveur.(524)

Ces données sont reprises également par Ravetz et al., cependant sans aucune source explicitée.(525) Du fait des effets secondaires des antipsychotiques, certains auteurs en viennent à plébisciter des alternatives, certes moins validées mais a priori mieux tolérées, notamment la carbamazépine jusque 300 mg/j et les ISRS.(526)

Maladie de Huntington

La littérature concernant la maladie de Huntington et l'agressivité en lien est surtout faite d'études de cas :

Edlinger et al. rapportent le cas d'un patient ayant débuté sa maladie avec des symptômes psychotiques et une agressivité importante. Avant qu'elle ne soit diagnostiquée, il était alors traité par flupenthixol. Le diagnostic a été fait plus tardivement, à l'apparition de signes moteurs. Par la suite, l'agressivité s'est majorée et le patient a bénéficié de l'essai de plusieurs antipsychotiques, avant un équilibre trouvé sous clozapine 200 mg/j et aripiprazole 30 mg/j. De la réboxétine a également été introduite par la suite, à visée pro-cognitive.(527)

Rej et al. rapportent le cas d'un patient agressif traité par zuclopenthixol à la dose initiale de 150 mg toutes les deux semaines en injection retard, associé à de la médroxyprogestérone à 200 puis 400 mg par semaine. L'augmentation du zuclopenthixol de façon modérée, c'est-à-dire un passage à 200 mg toutes les deux semaines, a permis une amélioration substantielle et l'arrêt du traitement hormonal.(528)

Les agents sérotoninergiques ont également été employés avec l'efficacité de faibles doses de buspirone à 20 mg/j au total, chez un patient résistant aux antipsychotiques et à la carbamazépine et chez un second résistant à l'halopéridol traité de façon identique.(529)

La buspirone à 60 mg/j a eu un effet bénéfique chez un patient de 16 ans atteint d'une maladie de Huntington juvénile avec des crises de violence récurrentes.(530)

La sertraline a été efficace chez deux autres patients, à 75 mg et 125 mg/j. L'introduction de l'antidépresseur a permis une diminution des doses des autres psychotropes avec l'amélioration de la symptomatologie.(531)

L'ajout de L-déprenyl, un IMAO-B sélectif aux doses employées de 10 mg/j a permis de potentialiser un traitement par fluoxétine chez un patient partiellement répondeur.(532)

Une revue de la littérature de Naarding et al. sur le sujet retrouve les cas précédemment cités associés à un autre cas d'agressivité traitée avec succès avec 20 mg/j de buspirone ainsi que deux cas sur trois patients améliorés par du propranolol.(533)

Troubles cognitifs liés à l'alcool

Le propranolol a également amélioré un patient atteint d'un syndrome de Korsakoff d'origine alcoolique. Le propranolol a été adjoint à 14 mg/j d'halopéridol à une posologie de 600 mg/j.

Une récurrence de l'agressivité était notée en cas de diminution et était réobtenue lors du retour à cette posologie.(534)

Trouble neurocognitif majeur d'origine vasculaire

Dans la démence vasculaire, le clonazépam a ponctuellement montré son efficacité, de même que le divalproate. Ce dernier traitement était instauré chez un patient agressif dans un contexte de farces puériles et malveillantes, vraisemblablement en lien avec une désinhibition comportementale.(535,536) Dans un registre similaire, la rivastigmine à 6 mg/j a été efficace sur le comportement sexuel compulsif d'une patiente atteinte d'une maladie d'Alzheimer et d'une démence vasculaire.(505) De même, la gabapentine de 200 à 600 mg/j en add-on a amélioré 4 patients sur 4 lors d'une série de cas, avec un recul de 2 à 6 mois.(537)

Maladie à corps de Lewy diffus

Concernant la maladie à corps de Lewy, un homme de 78 ans a été amélioré par l'association dextrométhorphan-paroxétine après une résistance à de nombreux traitements, y compris un essai de dronabinol qui a été la cause d'une réaction paradoxale. Les posologies efficaces étaient de respectivement 40 et 10 mg/j.(538) Concernant la quétiapine, son efficacité à faible dose (25 à 75 mg/j) sur l'agressivité a été mise en évidence chez 5 patients sur 9 lors d'une petite étude de Takahashi et al. Il est à noter que 3 patients n'ont pas toléré le traitement du fait de chutes tensionnelles.(539)

Démences lobaires fronto-temporales

L'agressivité sexuelle dans le cadre des démences lobaires fronto-temporales a bénéficié dans un cas rapporté par Ott et al. de la mise en place d'un traitement anti-androgène par leuproréline après des traitements infructueux par imipramine, chlorpromazine et propranolol. Une efficacité clinique était constatée en 2 à 3 mois.(540) Anneser et al. rapportent le cas d'un homme de 53 ans agressif en raison de la frustration de comportement sexuels inappropriés à type d'avances répétées à son épouse. La sertraline à 100 mg/j a permis une amélioration.(541) Pour l'agressivité physique, quelques cas ponctuels de succès thérapeutique sont rapportés avec diverses molécules : halopéridol à forte dose, à savoir jusque 60 mg/j, avec l'association dextrométhorphan-hydroxyquinidine à 40/20 mg/j ou la lamotrigine à 100 mg/j.(542–544) Pour un homme de 26 ans initialement diagnostiqué atteint de trouble schizo-affectif avant que le diagnostic de démence lobaire fronto-temporale ne soit posé, l'agressivité a été jugulée partiellement par clozapine, médroxyprogestérone et oxcarbazépine. Des récurrences apparaissaient dès la baisse des posologies. Au final, l'introduction de sertraline a permis la disparition totale des comportements violents.(545) La trazodone et la carbamazépine ont montré une efficacité dans les cas de, respectivement, un et quatre patients atteints de syndrome frontal en lien avec une atrophie focale sans diagnostic plus précis. Les doses efficaces étaient de 400 et 300 mg/j, avec des récurrences documentées en cas de sevrage des traitements.(546,547)

Syndrome confusionnel

Concernant les patients en phase aiguë d'un syndrome confusionnel, Fauman et al. rapportent l'utilisation avec succès de l'halopéridol en service de réanimation.(548) Vilke et al.

recommandent l'utilisation de l'association antipsychotique et benzodiazépine ou de la kétamine en raison de sa sûreté d'utilisation et de l'absence d'atteinte des réflexes respiratoires contrairement aux benzodiazépines, à risque sur ces deux plans.(549)

Troubles du comportement post-traumatisme crânien

Les patients atteints de traumatisme crânien sévère présentent parfois des troubles du comportement à type d'agressivité après le traumatisme, que ce soit à la phase aiguë ou de façon séquellaire.

Les antipsychotiques

La quétiapine a permis une diminution du nombre d'agressions et de l'irritabilité dans une série de 7 cas de patients traumatisés plus de 3 mois auparavant. Elle a été administrée de 25 à 300 mg/j sur 6 semaines.(550)

Dans la population pédiatrique, la ziprasidone a montré un effet sur le niveau d'agitation au bout de 24h d'administration chez 20 enfants traumatisés à la phase aiguë.(551)

Les thymorégulateurs

La carbamazépine a été précocement investiguée, Azouvi et al. rapportent 10 patients traités à différents stades après un traumatisme crânien fermé par la carbamazépine de 400 à 800 mg/j avec une amélioration modérée et majeure chez respectivement 3 et 5 cas.(552) Lewin et al. rapportent également un cas de succès de traitement par carbamazépine à 300 puis 200 mg/j, sans crise d'épilepsie objectivée.(553)

Le valproate a été décrit comme efficace chez cinq patients ayant résisté à des essais divers d'antipsychotiques, de thymorégulateurs, d'amantadine et de méthylphénidate. L'effet sur l'agressivité a été vérifié par l'impression clinique et parfois une échelle.(554) Un autre patient traité à 18 mois du traumatisme a été répondeur sur le plan de crises d'agressivité explosive.(555)

Connolly et al. rapportent le cas d'un patient traumatisé dont la pathologie s'est compliquée d'un AVC et d'une épilepsie traitée par valproate, ayant présenté une agitation et une agressivité importante à l'arrêt du valproate et ayant cédé uniquement à la reprise de ce traitement.(556)

Pachet et al. rapportent le cas d'un patient atteint d'un traumatisme sévère dont l'agressivité ne répondait que partiellement à la trazodone, à la rispéridone et au lorazépam, associés à de la carbamazépine à visée anticonvulsivante et ayant bénéficié de l'introduction de lamotrigine jusque 50 mg/j sur son comportement.(557)

Le lithium a montré un intérêt chez un patient de 22 ans présentant une agressivité par crises associée à une épilepsie séquellaire. Un traitement par phénytoïne, carbamazépine et lithium avec une lithémie à 0,6 mmol/L a permis une nette amélioration.(558) Cet intérêt s'est renforcé avec la série de 10 patients de Glenn et al. qui met en évidence cinq répondeurs totaux, un répondeur partiel, un répondeur temporaire à des lithémies comprises entre 0,5 et 1,4 mmol/L. Les trois autres patients ont toutefois arrêté l'étude en raison d'effets secondaires.(559)

Un autre patient résistant à divers traitements antipsychotiques, par benzodiazépines, bétabloquants et méthylphénidate a répondu au lithium.(560) Bellus et al. rapportent deux cas de patients agressifs répondeurs au lithium bien après leur traumatisme crânien (4 et 17 ans de délai). Une diminution des traitements antipsychotiques concomitants a été possible. Les lithémies cibles étaient de 0,4 à 0,8 mmol/L et de 0,4-0,5 mmol/L.(561)

Les agents sérotoninergiques

L'amitriptyline a permis l'amélioration d'un patient de 32 ans, victime d'un traumatisme crânien frontal responsable d'une agitation sévère résolutive sous 50 mg/j en 2 semaines.(562)

La buspirone à faible dose a permis de traiter efficacement deux patients de 33 et 37 ans décrits comme résistants. La dose utilisée était de 10 mg/j.(563)

L'amantadine

L'amantadine a également pu être ponctuellement employée, notamment dans deux cas rapportés par Chandler et al. : le premier concerne un patient agité atteint d'une contusion frontale gauche associée à quelques lésions temporales droites, résistant à la carbamazépine mais répondeur à 400 mg/j d'amantadine et le second concerne un patient souffrant d'un hématome temporal droit avec quelques contusions fronto-temporales gauches, il apparaissait résistant aux antipsychotiques, aux benzodiazépines, au lithium et à la carbamazépine. Il s'est avéré répondeur à 400 mg/j d'amantadine.(564) L'amantadine a montré son efficacité lors d'un essai contrôlé randomisé à la posologie de 200 mg/j sur 60 jours chez des patients traumatisés avec une agressivité modérée à sévère.(565) Un autre patient, rapporté par Sugden et al., s'est amélioré avec une combinaison amantadine et valproate à respectivement 400 et 1000 mg/j.(566) L'autre cas d'un patient de 52 ans résistant ou intolérant à de nombreux médicaments antipsychotiques, thymorégulateurs et bêtabloquants a été répondeur à 200 mg/j d'amantadine. Une dégradation est survenue du fait d'un arrêt de traitement lors d'une incarcération, avec la même amélioration constatée après la réintroduction.(567)

Les bêtabloquants

Une bithérapie halopéridol et propranolol s'est également montrée salutaire chez un patient de 22 ans et ce, avec un recul de 6 semaines.(568)

Le propranolol a bénéficié d'un petit essai contrôlé en double aveugle et s'est montré plus efficace que le placebo sur l'agressivité et le nombre de contentions. Il était employé à posologie variable, avec un maximum à 420 mg/j.(569)

Ratey et al. rapportent le cas d'un patient de 24 ans présentant des idées délirantes et une agressivité par crises répondeur à 300 mg/j de propranolol, mais présentant une rechute dès que la posologie est abaissée à moins de 270 mg/j. Ils proposent par ailleurs des critères pour préciser l'indication du propranolol dans ce type de situation clinique : la présence de crises de rage ou de colère à l'origine de l'agressivité peu importe la psychopathologie ou le trouble neurologique sous-jacent, la persistance dans le temps de l'agressivité, l'absence de cause traitable à l'agressivité, l'absence de contre-indication et la possibilité de surveiller les paramètres vitaux de façon rapprochée, surtout à l'initiation du traitement.(66)

Les autres traitements

Dans le cas particulier de l'agressivité sexuelle post-traumatisme crânien, la médroxyprogestérone à 300 mg par semaine a été efficace après l'échec de la trazodone, de l'alprazolam et de thymorégulateurs. Elle a permis chez un patient la diminution drastique du nombre de tentatives abouties ou non d'attouchements et de comportements masturbatoires, inappropriés car compulsifs.(570)

Saito et al. ont étudié l'efficacité du yokukansan, une herbe médicinale japonaise, sur les symptômes psychiatriques des patients traumatisés crâniens. Ainsi un patient agressif de 85 ans

ayant présenté un traumatisme crânien en chutant de son lit d'hôpital, et ayant une lésion du cortex orbitofrontal droit, s'est amélioré sous 5 puis 7,5 g/j après l'échec d'antipsychotiques, anticonvulsivants, antidépresseurs.(571)

Il convient de rappeler, à l'aide de l'illustration du cas décrit par Saoût et al. que la psychothérapie et la prise en charge institutionnelle, bien que n'étant pas les objets de cette revue, restent d'actualité y compris dans ce cadre nosologique. En effet, le patient décrit ne s'est amélioré sur le plan de l'agressivité que grâce à l'hospitalisation et la psychothérapie initiée.(572)

Travaux de synthèse

Dans une revue de la littérature, Levy et al. fournissent quelques données synthétiques de la place des différents traitements. Les auteurs ont séparé les traitements ayant un effet aigu de ceux ayant un effet au plus long cours. Concernant l'effet à la phase aiguë, les molécules privilégiées, en tenant compte du niveau de preuve, sont le propranolol, l'halopéridol, le citalopram et l'amitriptyline, plus que les neuroleptiques sédatifs, la sertraline ou le divalproate. Au long cours, seul l'halopéridol et l'amantadine sont conseillé en première intention, la médroxyprogestérone estt en seconde position. Dans les deux cas, la revue de la littérature de Levy et al. identifie bien d'autres traitements sus mentionnés mais supportés par le niveau de preuve plus bas.(573)

Dans une revue bien plus ancienne, de 1989, Plylar citait déjà l'utilisation de l'halopéridol et des bétabloquants.(574)

Deux revues Cochrane de 2003 et 2006 sont disponibles et compilent six essais contrôlés randomisés dont quatre sur les bétabloquants, un sur le méthylphénidate et un sur l'amantadine.

Sur les quatre concernant les bêtabloquants, deux sont positifs. Il n'est pas mis en évidence de différence d'efficacité entre la phase aiguë et la phase tardive post-traumatisme crânien. Les limites des études incluses apparaissent importantes.(575,576)

Enfin, en 2014, Arciniegas et al. conseillent l'utilisation des antipsychotiques de seconde plutôt que de première génération, en tentant un sevrage dès que possible. Au-delà des antipsychotiques, les bêtabloquants apparaissent comme la classe à privilégier en deuxième ligne. Une atteinte spécifique du cortex préfrontal pourrait faire envisager les psychostimulants afin de renforcer l'effet « top-down » sur le contrôle des impulsions.

Toutefois une fois la tolérance prise en compte, les auteurs fixent leur premier choix sur les ISRS ou l'amantadine puis sur les thymorégulateurs anticonvulsivants puis sur le lithium, les bêtabloquants et la buspirone. Les antipsychotiques sont considérés comme un traitement de réserve à proposer en dernière ligne, une fois l'épuisement des stratégies sus citées.(577)

Nash et al. appuient la nécessité d'études prenant en compte le moment d'introduction du traitement par rapport au traumatisme et rappellent le peu de données en faveur des antipsychotiques auxquels ils préfèrent également les bêtabloquants et antiépileptiques.(578)

Epilepsie

Concernant l'épilepsie, malgré le passé psychiatrique de ce groupe de syndromes et maladies et la possibilité de troubles du comportement, très peu d'études sont disponibles.

La lamotrigine a montré un effet positif sur la colère chez 23 patients atteints d'épilepsie du lobe temporal à 130 mg/j en moyenne. Cet effet ne s'accompagnait cependant pas d'un effet significatif sur le nombre de crises épileptiques ni sur les symptômes dépressifs éventuels.(579)

Le divalproate a montré un effet anti-agressif chez 3 patients avec et sans anomalies EEG, présentant cliniquement une humeur dysphorique et une agressivité. Chez ces trois patients, le diagnostic d'épilepsie n'était pas clairement posé mais seulement suspecté.(580)

La carbamazépine a permis la disparition d'agressivité post-ictale chez un patient via un contrôle des crises. L'agressivité prenait place dans un contexte de psychose post-ictale avec des idées de persécution.(581)

Oueslati et al. rapportent deux cas similaires de patients présentant une agressivité dans le cadre d'une confusion post-ictale, le premier patient ayant effectué une tentative de viol et le second une agression à l'arme blanche. Ils ont été traités avec succès respectivement par valproate et diazépam d'une part et valproate et propériciazine d'autre part.(582)

Enfin, la carbamazépine a résolu une agressivité impulsive non strictement post-ictale chez un patient atteint d'une épilepsie temporale à l'origine de pensées égodystoniques intrusives. La normalisation électrique et clinique est obtenue avec 600 mg/j.(583)

Le même traitement à 800 mg/j a été efficace dans le cas d'un patient de 18 ans, présentant une épilepsie fortement suspectée du fait d'anomalies électriques temporales droites dans un contexte de crises d'agressivité dirigée répétées. L'amélioration est décrite comme spectaculaire par les auteurs.(584)

Hydrocéphalie

La trazodone a eu un intérêt chez un adolescent atteint d'hydrocéphalie sur sténose de l'aqueduc de Sylvius, dont l'agressivité était résistante à de nombreux traitements y compris l'ECT. La posologie efficace était de 200 mg/j.(585)

Lésions cérébrales acquises

Dans le cas de lésions cérébrales post-chirurgicales, le cas d'une patiente opérée d'un astrocytome pariétal gauche présentant une auto- et une hétéro-agressivité est rapporté. Un traitement par allopurinol a permis une amélioration drastique de son agressivité.(586) Le second cas est celui d'une patiente schizophrène aux antécédents de lobotomie frontale. Elle présentait une agitation majeure et fréquente sur une labilité émotionnelle importante. Le divalproate à la dose de 1500 mg/j a été utilisé avec succès sur son agitation.(54)

Dans le cas de lésions vasculaires, l'analyse post-hoc d'un essai portant sur l'utilisation d'un antidépresseur en post-AVC est en faveur d'un effet positif du traitement sur l'irritabilité et l'agressivité chez les patients concernés. Les deux molécules utilisées étaient la nortriptyline et la fluoxétine. Les patients agressifs se différenciaient par des scores de dépression plus élevés et des lésions frontales plus proche du pôle antérieur. Un effet concomitant est noté sur l'humeur et l'agressivité.(587) De façon ponctuelle, Nakayama et al. rapportent le cas d'un patient ayant subi un AVC frontal droit sur une maladie de Moya-Moya et dont l'agressivité a répondu à la carbamazépine après avoir résisté aux benzodiazépines. (588)

Abraham et al. rapportent le cas d'un jeune patient de 16 ans porteur de séquelles cognitivo-comportementales d'une encéphalite virale à type d'agressivité : une amélioration est notée sous propranolol à 200 mg/j.(589) L'allopurinol a montré son intérêt chez un autre patient atteint de troubles cognitifs post-méningitiques.(586)

La carbamazépine s'est montrée utile à 600 mg/j chez une patiente atteinte de séquelles neurologiques et neurosensorielles d'une rubéole congénitale avec une agressivité impulsive.(590)

L'amitriptyline a permis l'amélioration comportementale d'un patient atteint d'encéphalopathie post-anoxique survenue dans les suites d'un infarctus du myocarde.(591)

Troubles organiques ; approche trans-nosographique

Nous allons ici rapporter quelques études s'étant enquis de l'agressivité pathologique de patient atteints de troubles organiques divers. Il n'y avait pas de sélection d'un trouble ou d'une pathologie en particulier. Les diagnostics y sont regroupés, mélangés, avec pour point commun leur organicité attestée. Ainsi les échantillons de patients sont constitués d'au moins deux cadres nosographiques distincts.

La milépérone a été efficace lorsqu'elle a été utilisée en ouvert dans deux groupes de patients : soit épileptiques soit alcoolodépendants. Une amélioration de l'agressivité était constatée dans les deux groupes.(592) Une seconde étude a été conduite chez des patients âgés atteints de divers troubles, en partie organiques, la milépérone en add-on à 20 mg/j et en cross over a eu un intérêt sur l'agressivité selon une échelle de mesure, bien que cet effet positif n'était pas présent lors d'une évaluation moins exhaustive tel qu'une EVA.(593) Goodnick et al. rappellent aussi l'utilisation possible de l'olanzapine dans certains troubles organiques, notamment, mais non exclusivement, démentiels.(594)

La trazodone a eu un effet chez 3 patients sur 7 atteints de divers troubles organiques à l'origine d'agressivité. Les posologies employées s'étalaient de 150 à 400 mg/j.(595) Une seconde série de cas sur 4 patients avec des troubles organiques, dont l'agressivité résistait aux antipsychotiques, a montré un intérêt majeur de la trazodone chez tous les patients.(596)

La buspirone a été évaluée rétrospectivement chez 10 patients, en majorité atteints de séquelles post-traumatiques, mais pas exclusivement, et a démontré une efficacité chez 9 patients sur 10 pendant les 3 ans de durée de l'étude.(597)

Les traitements antihormonaux ont montré un intérêt, difficilement quantifiable, dans le cas d'agressivité sexuelle ou non chez des patients atteints de divers troubles organiques : caryotype

dit « XYY », syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsies autres et post-traumatiques. Les effets sur le plan de l'agressivité sexuelle ou non sont décrits comme satisfaisants par les auteurs, bien qu'aucune analyse statistique n'ait été réalisée.(598)

Le propranolol utilisé en ouvert chez 16 patients, dont 8 avec une déficience intellectuelle, a abouti à obtenir 10 répondeurs au traitement. Les posologies utilisées étaient variables d'un patient à l'autre et tenaient compte de l'efficacité et de la tolérance, toutefois certains patients ont vu leur traitement poursuivi malgré la survenue d'hypotension ou de bradycardie. La tolérance apparaît donc problématique chez certains patients.(164) Un essai contrôlé randomisé sur 10 patients atteints de troubles organiques, avec une titration du propranolol jusqu'au maximum de 520 mg/j ou jusqu'à la survenue d'effets secondaires a montré un effet sur le nombre d'agressions des patients mais pas sur le nombre de traitement « à la demande » administrés. Sept patients ont présenté une hypotension ponctuelle.(599) Enfin, quelques cas plus isolés avec une agressivité sous forme de crises de rage en lien avec un trouble organique ont été améliorés avec le propranolol.(600)

Des troubles du comportement à type notamment d'agressivité ont été rapportés chez une patiente de 13 ans atteinte d'un syndrome diencephalique également responsable d'une obésité centrale et d'une perturbation de l'axe gonadotrope. Un traitement par cabergoline et pioglitazone pour les altérations hormonales et l'insulinorésistance a été instauré avec une résolution de l'agressivité. Le sevrage de la cabergoline après 6 mois n'a pas entraîné de récurrence. Les auteurs suspectent le traitement antidiabétique d'être à l'origine d'un effet anti-agressif.(601)

Populations définies sur un critère légal

Auteurs d'infractions à caractère sexuel

Les auteurs d'infractions à caractère sexuel sont une population clinique qui a été également étudiée : on peut citer une étude de Frost et al. qui concerne l'utilisation du lithium chez les patients atteints de déficience intellectuelle et ayant agressé sexuellement des mineurs.(602) La fluoxétine a été employée chez un patient de 30 ans ayant tenté de violer sa mère dans un contexte de fantasmes envahissants et d'anxiété sociale chronique. Il était noté dans son dossier médical des antécédents d'épisodes dépressifs. La combinaison de fluoxétine à 60 mg/j avec de la trazodone à 100 mg/j à visée hypnotique et de cyproheptadine 8 mg/j pour une anorgasmie a permis d'améliorer la situation.(603)

La plupart des études se sont toutefois concentrées sur les traitements hormonaux. Byrne et al. rapportent le cas d'un patient de 70 ans auteur de multiples tentatives d'attouchements et hospitalisé au long cours. L'utilisation de l'acétate de cyprotérone n'a pas permis d'amélioration et a été à l'origine d'une amyotrophie à l'origine de chutes répétées.(604) Dans une étude ancienne des années 70, Field et al. ont traité 33 patients par des œstrogènes à la posologie de 100 mg/j. Les auteurs n'ont pas conclu sur l'efficacité ou non de leur traitement mais notent une tendance importante à la récurrence sexuelle ou non sexuelle.(605) En 1975, une série de 3 cas rapportée par Barry et al. est en faveur de l'efficacité d'un traitement par médroxyprogestérone retard à la dose de 300 mg tous les 10 jours. Les patients étaient satisfaits du traitement et conservaient la possibilité de relations sexuelles avec leur compagne.(606) De même, l'acétate de cyprotérone semble avoir une efficacité plus importante sur les fantasmes, déviants ou non, que sur l'érection en elle-même.(607) Une autre étude portant sur 27 patients traités par médroxyprogestérone et thérapie de groupe a montré une diminution des fantasmes

déviant ou non avec une bonne tolérance. Cependant, l'effet rapide et prolongé amène les auteurs à s'interroger sur la validité des informations rapportés par les patients. En effet, cette étude comme la majorité des autres études citées se base sur des questionnaires ou des échelles d'auto-évaluation des fantasmes déviants, n'excluant pas le risque de réponses guidées par la désirabilité sociale. Un nombre important d'études ouvertes sur des petits effectifs a été réalisé dans les années 60 à 70. On peut au total compiler 4 études sur la médroxyprogestérone retard, toutes positives dont une portant sur 4 patients avec une aneuploïdie de type « XYY » et 7 études sur l'acétate de cyprotérone. Ce dernier traitement a montré son efficacité dans la plupart des cas y compris lors d'une étude chez quelques femmes, bien que l'effet en lui-même soit moins prononcé. Sur le plan de la tolérance, quelques cas de dépressions induites sont constatés et la possibilité d'effets paradoxaux bien que rare, a été décrite.(607)

Pour compléter ces données, plusieurs revues ont été réalisées. Une revue systématique de la littérature sur l'emploi des analogues de la GnRH de 1980 à 2002 comportant neuf études en majorité ouvertes et quatre études de cas n'a pas enregistré de récurrence sous traitement. Par ailleurs, les patients ayant connu plusieurs traitements rapportent plus d'effet des analogues de la GnRH.(608)

Une revue Cochrane s'est intéressée à la pharmacothérapie des auteurs de violence sexuelle et a inclus 7 études dont 6 sur les traitements hormonaux, la dernière s'étant fixée sur l'association benpéridol et chlorpromazine. Les données apparaissent peu analysables sur la récurrence, tandis que 3 études montrent une diminution des fantasmes déviants sans disparition de la paraphilie sous-jacente. Les auteurs regrettent l'absence d'étude contrôlée sur ce sujet. Enfin il est à noter que sur les traitements hormonaux étudiés, seul l'acétate de cyprotérone est encore employé et les analogues de la GnRH ne sont utilisés dans aucune des études incluses.(609) Cette limite concerne également une proportion importante des études suscitées, en effet en 2021, en France, seul l'acétate de cyprotérone et la triptoréline, un analogue de la GnRH, ont l'AMM pour le

traitement médicamenteux des paraphilies. L'acétate de cyprotérone est par ailleurs soumis à une surveillance particulière du fait du surrisque de développement de méningiome qu'il provoque.

De façon originale, une dernière étude est à signaler concernant les adolescents auteurs d'infraction à caractère sexuel. 21 d'entre eux ont été traités en ouvert par naltrexone à 160 mg/j avec une diminution de 30 % des fantasmes pendant plus d'un mois chez 15 d'entre eux. Les posologies supérieures se sont avérées inefficace. Une corrélation temporelle entre l'arrêt du traitement et la réapparition des symptômes a été établie.(610)

Auteurs de violence conjugale

Deux études répertoriées se sont intéressées aux auteurs de violences conjugales. Chacune d'entre elles consistait en un essai contrôlé randomisé en double aveugle de la fluoxétine. Sur ces deux études, une conclut en faveur du traitement médicamenteux tandis que la seconde ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur le plan de l'agressivité. Une diminution des comportements violents était mise en évidence dans le groupe placebo comme dans le groupe fluoxétine.(611,612)

Détenus agressifs et/ou impulsifs

Dans les années 70, Sheard et al. ont conduit plusieurs études chez des prisonniers incarcérés hautement agressifs et/ou impulsifs sans que la sélection de ces derniers n'ait reposé sur un diagnostic psychiatrique catégoriel. Un premier essai sur 12 hommes montre une diminution des agressions sévères sous lithium, avec une lithémie comprise entre 0,6 et 1 mmol/L. Une seconde étude en double aveugle concernant 4 adolescents auteurs d'actes de délinquance

montre une réponse ambiguë et non satisfaisante du lithium.(613,614) Tupin et al. ont conduit une autre étude ouverte sur 27 prisonniers avec des lithémies de 0,6 à 1,0 mmol/L qui conclut en faveur d'une diminution de l'agressivité et des transgressions des règles carcérales selon l'évaluation menée par le personnel pénitentiaire.(615)

D'autres études plus récentes ont analysé l'effet des ISRS : Butler et al. ont recruté 34 patients sur leur haut niveau d'impulsivité au moment de leur condamnation et ont proposé un traitement par sertraline 100 mg/j pour 3 mois. Sur les 20 patients terminant l'étude, il est noté une diminution de l'impulsivité et des agressions.(616) Une autre étude tend à montrer l'effet anti-impulsif et anti-agressif de 20 mg de paroxétine lorsque l'évaluation est effectuée sur une tâche de laboratoire.(617)

La fenfluramine tendrait également à montrer un même effet anti-agressif en laboratoire malgré son effet sérotoninergique inverse selon les mêmes auteurs.(618) Cet effet serait indépendant de la présence ou non d'un antécédent dès l'adolescence de trouble des conduites.(619)

A contrario le baclofène, testé dans des conditions similaires, augmenterait l'agressivité chez les patients avec antécédents judiciaires mais sans antécédent de trouble des conduites et la diminuerait en cas de présence de cet antécédent.(620)

Une étude longitudinale de 6 mois a suivi 98 patients psychiatriques avec au moins une condamnation : 65 d'entre eux étant traité par clozapine et 33 par un autre antipsychotique. La comparaison entre les groupes met en évidence moins d'agressions et une meilleure réussite professionnelle en cas de traitement par clozapine malgré un niveau de symptômes résiduels plus élevé.(621)

L'administration de flumazénil en dose unique de 2 à 3 mg n'a, quant à elle, pas montré d'effet sur l'agressivité lors d'une épreuve de laboratoire génératrice de frustration chez 6 hommes adultes avec au moins une condamnation passée et en l'absence de trouble psychiatrique ou addictologique.(622)

Le topiramate a eu une efficacité, sur le plan de l'agressivité, à 400 mg/j chez 12 patients avec antécédents judiciaires et qui étaient atteints par ailleurs de trouble de la personnalité borderline ou antisocial, ou de trouble de l'usage de substance. Il est à remarquer un effet paradoxal à des posologies plus faibles, c'est-à-dire de l'ordre de 200 mg/j.(623)

Agressivité impulsive, approche trans-nosographique

Si la littérature concernant l'agressivité ne détaille en général pas la sémiologie de l'agressivité ou les mécanismes psychopathologiques à l'œuvre au moment du passage à l'acte, il est un type d'agressivité qui a fait l'objet d'études en tant que concept trans-nosographique : il s'agit de l'agressivité impulsive.

Les thymorégulateurs

Le lithium a été utilisé chez 10 patients aux diagnostics divers, en ouvert, avec des objectifs de lithémie de 0,3 à 0,8 mmol/L. Une seule patiente ne s'était pas améliorée sous traitement, tandis que l'amélioration moyenne des scores d'agressivité était de 70 %.(625) Une seconde étude contrôlée de même ampleur est également en faveur du lithium.(626)

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle durant 8 semaines a été conduit chez des patients issus de la population générale et ayant présenté dans les six derniers mois plusieurs épisodes d'agressivité impulsive. Les patients ont été traité par phénytoïne 300 mg/j, carbamazépine 450 mg/j ou valproate 750 mg/j, avec vérification des taux plasmatiques. Les diagnostics finaux des patients incluaient des troubles de l'axe 1 et/ou 2. Sur les 29 patients ayant terminé l'étude, les trois traitements apparaissent efficaces : dès la deuxième semaine pour la phénytoïne et le

valproate, et à partir de la sixième pour la carbamazépine. Il est toutefois intéressant de noter que les posologies étaient globalement faibles et infra thérapeutiques au regard des taux plasmatiques.(627)

La carbamazépine a été utilisée avec succès chez des patients avec ou sans anomalies à l'EEG et présentant une symptomatologie évocatrice d'épilepsie des structures limbiques : hallucinations olfactives, épisodes de « déjà vu » ou de « déjà vécu ».(628)

Barratt et al. rapportent également l'efficacité de doses, a priori sous-optimales, de phénytoïne sur 13 prisonniers violents détenus dans des unités pénitentiaires sécurisées. L'administration de placebo, phénytoïne 100 mg/j ou 300 mg/j s'est fait en double aveugle, avec une efficacité significative du dosage à 300 mg/j sur la fréquence des agressions en dépit d'un dosage plasmatique bas.(629) De surcroît, Stanford et al. ont conduit une autre étude sur l'efficacité de la phénytoïne à 300 mg/j lors d'un essai contrôlé en double aveugle, selon un schéma en cross-over. Une efficacité statistiquement significative sur le niveau d'hostilité était notée, bien qu'une large proportion des patients ait encore des taux plasmatiques jugés comme bas selon les normes utilisées habituellement.(630) Concernant des patients diagnostiqués comme atteints « d'un défaut de contrôle des impulsions », une ancienne étude contrôlée conclut en la supériorité de la phénytoïne sur la psychothérapie concernant l'agressivité.(631)

Mattes et al. ont conduit un essai contrôlé randomisé sur l'oxcarbazépine à deux posologies fixes : 1200 ou 2400 mg/j, comparées au placebo. Un bénéfice statistiquement significatif était constaté sur 45 patients ne présentant pas d'autre diagnostic qu'une agressivité impulsive.(632)

Aparté sur le cas particulier des crises de rage

Quelques études se sont focalisées sur le cas particulier des crises de colère ou crises de rage. Aucune définition consensuelle ne vient éclairer ce concept, tout au plus est possible d'ébaucher

une définition via ces quelques caractéristiques. Les crises sont en général intenses, répétées mais temporellement circonscrites, d'apparition spontanée ou en réaction à un stimulus et sans agressivité intercritique majeure. Une étude comparative a évalué la carbamazépine et le propranolol, sur 51 patients et à des posologies moyennes de 480 mg/j et 860 mg/j, ces posologies étant par ailleurs supérieures aux posologies maximales fixées initialement avant le début de l'étude. Les diagnostics des patients inclus étaient variables, et il est à noter que l'efficacité des traitements semble varier en fonction des diagnostics : les patients atteints de TDAH ayant eu une propension à répondre aux bétabloquants alors que les patients avec un trouble explosif intermittent, plutôt à la carbamazépine.(637) Les bétabloquants, et notamment le propranolol, ont également eu un bénéfice chez deux autres patients souffrant de crises agressives sans autre diagnostic posé. Les posologies étaient chez eux de 160 et 150 mg/j.(638) Mandoki et al. rapportent les cas de 3 adolescents avec des crises de rage répétées : les deux premiers n'avaient pas de diagnostic plus précis et ont répondu à la carbamazépine (800 et 1600 mg/j) tandis que le dernier était atteint d'une maladie des noyaux gris centraux avec une chorée en lien. Ce dernier patient a répondu à une association de lithium et de bétabloquants.(639)

Les autres traitements

La molindone à libération prolongée a fait l'objet d'une étude, chez des enfants de 6 à 12 ans présentant une agressivité impulsive, avec une amélioration comportementale chez des enfants avec un trouble des conduites mal socialisés.(624)

Le citalopram à des posologies de 20 à 40 mg/j a eu une efficacité sur l'agressivité impulsive de 12 enfants de 7 à 15 ans et ce, avec une bonne tolérance.(633)

Enfin, chez 159 patients au haut niveau d'agressivité, le citalopram a montré à 40 mg/j une diminution de la colère, de l'hostilité et, pour les femmes uniquement, de l'agressivité verbale et physique.(634)

L'allopurinol a été efficace dans une série de 8 cas, avec 6 succès sur 8, chez des patients dont l'agressivité était également décrite comme impulsive.(71)

L'amantadine a permis une amélioration chez 4 enfants sur 8, à 300 mg/j. Ces enfants étaient atteints de troubles du contrôle des impulsions et avaient auparavant résisté à de nombreux traitements psychotropes.(635)

Garland et al. précisent lors d'une revue que les études concernant les acides gras essentiels ont concerné des cas de patients présentant une agressivité impulsive. 5 études sont disponibles et positives, soit dans leur globalité, soit dans certaines sous-populations. Quatre concernent des volontaires sains en population générale et une des prisonniers.(636)

Les revues de la littérature

Quelques revues proposent des synthèses de la littérature et des aides à la prescription en fonction des preuves disponibles. Une méta analyse est disponible et se positionne en faveur de la carbamazépine ou de l'oxcarbazépine, de la phénytoïne et du lithium dans l'agressivité impulsive. En cas d'agressivité peu marquée, la fluoxétine apparaît intéressante du fait d'un profil d'efficacité et de tolérance largement favorable, bien que son efficacité semble moins importante que les anticonvulsivants ou le lithium en cas d'agressivité marquée. La fluoxétine a montré également son intérêt en cas d'agressivité impulsive dans le cadre du trouble de la personnalité borderline, tandis que la phénytoïne a été étudiée en cas de personnalité dyssociale.

Enfin, certains auteurs insistent sur l'absence de place des antipsychotiques dans l'agressivité impulsive sans autre diagnostic psychiatrique posé.(640)

Une revue Cochrane sur les antiépileptiques retrouve une efficacité du valproate en cas de personnalité du cluster B, de la carbamazépine en cas de personnalité borderline, de l'oxcarbazépine sur l'agressivité impulsive de façon globale et de la phénytoïne chez les prisonniers agressifs.(641)

Une revue de Felthous et al. statue en faveur de la phénytoïne chez les individus sans diagnostic psychiatrique, de la carbamazépine dans les populations cliniques psychiatriques et du lithium chez les enfants. (642)

Prado-Lima et al. portent globalement les mêmes conclusions concernant les thymorégulateurs et complètent avec le rapport d'un essai contrôlé randomisé en faveur des oméga 3, deux en faveur des bêtabloquants, et un des ISRS. Les antipsychotiques ont quelques essais en leur faveur concernant la quétiapine, l'olanzapine et la clozapine. Enfin le méthylphénidate bénéficie d'un grand nombre d'études en sa faveur sur l'agressivité impulsive dans le cadre du TDAH. La clonidine a été efficace en add-on de ce dernier lors d'un essai.(643)

Concernant les crises de rage, Mattes et al. rapportent l'efficacité ancienne de la phénytoïne et de la primidone, remplacées par la suite par la carbamazépine. Quelques données sont également disponibles concernant les bêtabloquants et le lithium, bien que dans ce dernier cas, des effets paradoxaux soient possibles.(644) Les thérapeutiques hormonales type progestérone chez la femme et anti-androgènes chez l'homme sont également citées.(645)

Agressivité aiguë

L'agressivité aiguë chez le patient adulte

Concernant l'agressivité aiguë, la littérature comprend un nombre relativement important d'études, y compris d'études contrôlées randomisées, qui permettent d'édicter des recommandations plus nettes que concernant l'agressivité chronique.

Il est dès à présent à noter que le traitement de l'agressivité aiguë renvoie en grande partie au traitement de l'agitation aiguë. Les deux conditions sont considérées comme équivalentes dans la littérature.

Toutefois le traitement de l'agitation ou agressivité aiguë peut être conceptualisé de plusieurs façons. L'administration d'un traitement sédatif peut viser une sédation de la vigilance, une sédation comportementale ou une sédation psychique qui consiste en une atténuation de la souffrance. Si la première n'a pas d'indication, la deuxième est la principale visée en cas de situation aiguë dangereuse pour le patient ou son entourage. La sédation psychique consiste en l'atténuation des souffrances du patient et concerne toutes les autres situations, elle sera alors idéalement réalisée avec d'emblée avec le futur traitement de fond du patient.(646)

Les antipsychotiques de première génération

Lors d'une revue rétrospective de 102 dossiers, effectuée en 1992, Pilowsky et al. rapportent une large utilisation des antipsychotiques dans l'agitation au service d'accueil des urgences : halopéridol, dropéridol et chlorpromazine étaient les traitements les plus fréquents.(647)

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont été menés concernant l'halopéridol.

Calver et al. ont comparé halopéridol et dropéridol, tous les deux à la dose de 10 mg par voie intra-musculaire, lors d'un essai contrôlé randomisé. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de sédation deux heures après l'injection. L'halopéridol rendait plus souvent nécessaire une seconde injection mais était moins pourvoyeur d'effet secondaire.(648)

Un autre essai randomisé compare ces deux molécules en les administrant, soit par voie intra-musculaire, soit par voie intra-veineuse. Aucune différence n'est constatée entre les deux traitements par voie intra-veineuse ; par voie intramusculaire, le dropéridol semble agir plus rapidement.(649)

L'halopéridol semble efficace dans 80% des cas, peu importe le diagnostic, pour un nombre réduit de complications selon Clinton et al. Au total, leurs 136 patients ont nécessité 1,4 injection par patient pour une dose moyenne de 8 mg.(650) Par opposition aux études citées jusqu'ici, d'anciennes études rapportent l'utilisation de doses beaucoup plus importantes, dans les années 60, une dose initiale de 10 à 30 mg, avec une titration jusque 60 à 80 mg.(651,652)

Devant la possibilité d'une synergie d'action entre halopéridol et benzodiazépines plusieurs études ont été réalisées.

La combinaison halopéridol et lorazépam était notamment le traitement le plus diffusé au Canada en 2004, avant l'arrivée des antipsychotiques de seconde génération utilisables par voie injectable.(653)

L'une d'entre elles compare en double aveugle chez 20 patients, l'efficacité soit de l'halopéridol seul à la posologie de 5 mg soit la combinaison halopéridol 5 mg associé au lorazépam à 2 mg, le tout par voie intra-musculaire. Il semblerait que les patients traités par bithérapie s'amélioreraient plus rapidement (dès 60 min sur une durée d'étude de 180 min) et, au total, plus que ceux traités par monothérapie.(654)

Salzman et al. se sont intéressés à la même combinaison lors d'une étude rétrospective. Ils concluent à la nécessité de la réalisation de plus d'injections en cas de bithérapie, et si la dose journalière d'antipsychotique est diminuée, du fait des réinjections la dose totale d'antipsychotique administrée ne diffère pas de la monothérapie. Il est cependant à noter que cette étude rétrospective apparaît extrêmement asymétrique sur le plan des effectifs : 1982 patients traités par halopéridol seul contre à peine 84 par la bithérapie, ces patients pouvant par ailleurs être plus sévères.(655)

Une autre bithérapie qui a pu être évaluée est l'association halopéridol et prométhazine, un antihistaminique sédatif,

Hughes et al. comparent, non lors d'une étude clinique, mais sur le principe intellectuel l'attitude thérapeutique employant une bithérapie qui serait plus efficace, avec un effet sédatif plus marqué avec l'attitude d'employer en aigu une monothérapie par benzodiazépine qui serait mieux explicable au patient, mieux acceptée et permettrait de reporter l'utilisation d'un antipsychotique afin que la première dose soit administrée après l'acceptation du patient.(656)

Cette association s'est montrée moins rapidement efficace qu'une monothérapie par midazolam (à 20 min) lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle de 300 patients (657), tout en étant plus rapidement efficace que la monothérapie par halopéridol.(658) L'efficacité apparaît également plus rapide et plus fréquente que lors d'une monothérapie par lorazépam 4 mg. (659)

Outre la combinaison avec une benzodiazépine, l'halopéridol a également été comparé directement aux benzodiazépines, au lorazépam et au midazolam par exemple, par Nobay et al. lors d'une étude randomisée en double aveugle. Les posologies étaient de 5 mg de midazolam, de 5 mg d'halopéridol et de 2 mg de lorazépam pour au total 111 patients. Il apparaît que le

midazolam est la molécule à l'effet le plus rapide mais également le plus court.(660) Une seconde étude retrouve a contrario un retour à un état mental dit « normal » plus long.(661)

Dorevitch a comparé l'halopéridol et le flunitrazépam injectable à respectivement 5 mg et 1 mg. L'effet apparaît globalement équivalent, plus rapide mais moins persistant pour le flunitrazépam.(662)

Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle, lorazépam 2 mg et halopéridol 5 mg par voie intra-musculaire se sont montrés équivalents, à la différence près que le lorazépam était moins pourvoyeur d'effets secondaires.(663)

Une revue Cochrane de 2012 renouvelée en 2017, incluant au total 41 études, est en faveur d'une infériorité de l'halopéridol par rapport au lorazépam à 3h de l'administration et par rapport au zuclopenthixol d'action semi-prolongée du fait d'un nombre bien plus important d'injections nécessaires pour l'halopéridol. La bithérapie halopéridol-lorazépam n'apparaît pas supérieure à l'halopéridol seul, contrairement à l'association halopéridol-prométhazine. L'aripiprazole apparaît également moins efficace que l'halopéridol.(664,665)

Une autre revue Cochrane concerne spécifiquement l'association halopéridol et prométhazine, avec 4 études. Elle conclut à une meilleure efficacité comparée à l'halopéridol seul et au lorazépam seul. L'association apparaît mieux tolérée que l'halopéridol seul et avec un effet équivalent mais plus prolongé que l'olanzapine. Le midazolam était plus rapidement efficace.(666)

Une autre revue, conduite par Chandler et al., en arrive aux mêmes conclusions globales : l'halopéridol est un traitement efficace mais pourvoyeur de nombreux effets indésirables aigus. L'association d'un autre agent pharmacologique diminuant ces effets pourrait être envisagée. Dans cette perspective, la prométhazine diminue les effets secondaires éventuels, pas le lorazépam.(667)

Déjà cité lors de comparaisons à l'halopéridol, le dropéridol a bénéficié d'autres études. Ainsi, midazolam 10 mg, dropéridol 10 mg, ou 5 mg de chaque, sont apparus équivalents en termes d'efficacité, avec toujours un nombre d'injections supérieur pour le midazolam. (668)

Le dropéridol s'est montré efficace dans la large majorité des cas en situation préhospitalière à la posologie de 5 mg.(669)

Le dropéridol a souffert de controverses en lien avec un surrisque d'arythmies, parfois mortelles, et a été retiré du marché dans certains pays. Aux Etats-Unis, il fait l'objet d'une « black box », soit d'une mise en garde quant à son utilisation à ce sujet, bien que certaines études ne retrouvent pas de surrisque d'effets secondaires cardiaques, possiblement du fait d'effectifs insuffisants.(670)

Concernant la loxapine, largement utilisée en France dans le cadre de l'agitation ou agressivité aiguë, très peu d'études sont disponibles.

La loxapine a montré son efficacité lors d'une étude non contrôlée sur 18 patients schizophrènes incarcérés et agressifs. Elle a été utilisée à la posologie de 75 à 100 mg/j en intra-musculaire pendant 3 jours avant un relai per os.(671)

Elle est apparue équivalente à l'halopéridol chez 54 patients schizophrènes traités par voie intra-musculaire lors d'un essai en double aveugle (672), voire même supérieure lors d'un second essai sur quatre jours avant un relai per os, où cet avantage a disparu.(673) Elle est à nouveau comparée à l'halopéridol par Fruensgaard et al. La sédation est rapportée comme plus profonde et plus rapide avec un meilleur contrôle de l'agitation et une meilleure tolérance avec la loxapine. Les doses moyennes injectées étaient respectivement de 130 mg de loxapine et de 12 mg d'halopéridol.(674)

Le tiapride bénéficie là aussi de très peu d'études malgré son utilisation courante en France.

Il a montré son efficacité à la posologie de 400 à 600 mg/j, par voie per os ou intra-musculaire, chez 12 patients déficients modérés à profonds. Les résultats sont décrits par les auteurs comme bons à très bons dans 9 cas sur 12.(675)

Le médicament historique qu'est la chlorpromazine a bénéficié d'une étude récente en 2010 où elle a été comparée avec l'halopéridol chez 30 patients. Les patients traités par halopéridol ont dû recevoir plus d'injections que les patients traités par la chlorpromazine. Il est à noter la survenue d'hypotensions sévères chez 2 patients dans ce dernier groupe.(676)

Elle s'est également montrée plus efficace sur l'hostilité, les symptômes du registre maniaque par rapport à la pipéracétazine.(677) Muskin et al. rapportent plusieurs cas d'utilisation avec succès de la chlorpromazine notamment après échec de l'halopéridol dans des cas de confusions ou de troubles schizo-affectifs.(678)

Parmi les antipsychotiques de première génération, le zuclopthixol prend une place à part dans le traitement de l'agressivité à la phase aiguë du fait de sa galénique injectable à action semi-prolongée.

Jayakody et al. n'ont pas montré de différence entre le zuclopthixol et l'halopéridol en terme d'efficacité ou d'effets secondaires. Le zuclopthixol trouve son avantage dans le moindre nombre d'injections nécessaires. Il est à noter qu'il ne permettait pas d'économie d'injections en termes de benzodiazépine, sauf à la phase la plus aiguë, c'est-à-dire la première semaine de traitement.(679)

Les antipsychotiques de deuxième génération

Par la suite, ont été développés les antipsychotiques de deuxième génération qui ont naturellement été étudiés et utilisés lors de la phase aiguë.

L'association rispéridone 2 mg et lorazépam 2 mg n'a pas montré de différence d'efficacité par rapport à l'association halopéridol 5 mg et lorazépam 2 mg. Les interventions n'étaient toutefois pas strictement identiques : la première association était délivrée par voie orale et la seconde intra-musculaire. De plus un biais de confusion potentiel existe dans le sens où ce sont les patients qui refusaient le traitement per os qui étaient inclus dans le bras avec traitement injectable.(680)

Une autre étude compare l'association rispéridone et lorazépam à l'association zuclopenthixol et lorazépam. Cette fois-ci l'intégralité des traitements étaient administrés per os. La répartition des patients était cependant inégale et non randomisée, les patients étaient évalués à 14 jours de l'inclusion ou lors de leur sortie de l'hôpital qui pouvait survenir avant. L'efficacité des deux traitements était comparable sur l'agressivité, avec une meilleure efficacité de la rispéridone sur l'hostilité. Les patients du groupe rispéridone ont reçu plus souvent du lorazépam en association que le groupe zuclopenthixol.(681)

La même association rispéridone et lorazépam a été comparée à un antipsychotique de première génération, choisi selon les habitudes locales de prescription, lors d'une étude européenne multicentrique. L'étude conclut à une non-infériorité de la rispéridone.(682)

La revue d'Ostinelli et al. de 2018 ne montre pas de différence entre la rispéridone et l'olanzapine ou l'halopéridol. Cette revue montre par contre une meilleure efficacité sur la PANSS de l'association rispéridone et oxcarbazépine par rapport à la monothérapie, effet que n'avait pas la bithérapie comprenant le valproate.(683)

L'olanzapine a été évaluée par San et al. dans une étude ouverte multicentrique chez 92 patients aux diagnostics variés, à la posologie de 10 mg en intra-musculaire. Une deuxième injection optionnelle était possible à 2 heures de la première. L'efficacité apparaît statistiquement

significative, dès la deuxième heure, et s'accroît à 24 heures, soit la fin de l'étude. Toutefois, 95% des patients ont reçu deux injections.(684)

Une revue de Belgamwar concerne spécifiquement l'olanzapine, elle met en évidence quatre essais en faveur d'une supériorité sur le placebo, deux essais en faveur d'une équivalence à l'halopéridol avec toutefois une meilleure tolérance et deux essais en faveur d'une meilleure tolérance et d'un nombre moindre d'injections vis-à-vis du lorazépam.(685)

Le même constat est fait lors d'une comparaison à la bithérapie halopéridol et prométhazine : l'efficacité est équivalente au prix d'un nombre plus important d'injections.(686)

Une étude contrôlée randomisée, de 150 patients, a comparé un nombre important de bras : olanzapine, ziprasidone, halopéridol plus prométhazine et halopéridol seul. Tous se sont montrés efficaces avec un avantage pour l'olanzapine et l'halopéridol concernant l'agitation et l'olanzapine, la ziprasidone et la bithérapie concernant l'agressivité. Par ailleurs, la bithérapie a été associée à une moindre tolérance, et son efficacité à 12 heures de l'injection semblait moins perdurer par rapport aux autres traitements.

Une seconde étude multi-bras a été réalisée en 2008 avec la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et l'halopéridol chez 101 patients atteints de psychose à la phase aiguë. Sur les 3 jours de l'étude, aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes.(687)

Une revue d'Ostinelli et al. concerne l'aripiprazole, sur 3 études qui retrouvent une efficacité contre le placebo, mais moindre que l'olanzapine et la nécessité de plus d'injections pour un même effet que l'halopéridol.(688)

Jensen et al. se sont intéressés à la question de la gestion de l'agitation aiguë lors d'une revue rétrospective concernant spécifiquement les patients atteints d'une première décompensation psychotique. Certains patients étaient mineurs, voire avaient moins de 16 ans. Il apparaît

qu'environ un huitième d'entre eux avaient été sédatisés au service des urgences, dans 90% des cas avec des antipsychotiques, pourtant non recommandés par la NICE chez les patients naïfs de traitement et chez les patients de moins de 16 ans.(689)

De même que dans la gestion de l'agressivité chronique, un nombre très réduit d'études se sont intéressés à l'intérêt de la polythérapie. Witzel et al. ont étudié rétrospectivement chez 20 patients schizophrènes incarcérés la combinaison flupenthixol retard et zuclophenthixol d'action semi-prolongée. Une injection de flupenthixol retard de 200 mg était réalisée le premier jour en association avec 150 mg de zuclophenthixol semi-prolongé. Une autre injection de flupenthixol était réalisée à une semaine puis toutes les deux semaines. Sur les 20 patients, 14 ont tout de même nécessité des traitements d'urgence malgré une efficacité sur la PANSS dès la deuxième semaine.(690)

Les benzodiazépines

Les benzodiazépines, utilisées seules, ont également montré leur intérêt, notamment les molécules à pic précoce : triazolam, diazépam et clorazépatate.(691)

Le lorazépam a pu montrer, à l'occasion d'une étude de cas, une efficacité globalement plus rapide que les antipsychotiques chez un patient schizophrène de 22 ans agressif.(692)

Toutefois, une étude rétrospective sur 400 patients ne montre pas d'amélioration statistiquement significative lors de l'ajout d'une benzodiazépine aux antipsychotiques dans le traitement de l'auto- ou hétéro-agressivité chez des patients psychotiques.(693)

Les benzodiazépines, et plus précisément le midazolam, ont été efficaces dans une série de deux patients cérébrolésés agités. Les effets ont été rapides en 5 à 15 minutes et prolongés a minima pendant 8 heures.(694)

La revue de Gillies et al. qui concerne spécifiquement les benzodiazépines ne montre pas de différence entre antipsychotiques et benzodiazépines, ni entre la bithérapie et la monothérapie par benzodiazépines tandis que la bithérapie serait plus sédatrice qu'un antipsychotique seul. Les auteurs concluent en faveur de l'olanzapine ou de la ziprasidone par rapport à l'association halopéridol et benzodiazépine, à l'exception peut-être du midazolam qui pourrait avoir un intérêt en association comparativement à l'olanzapine.(695)

Zaman et al. confirment ces conclusions à l'occasion d'une autre revue. Ils constatent une sédation immédiate plus marquée en cas de bithérapie avec perte par la suite de cet effet, surtout en cas de bithérapie avec une benzodiazépine, comparativement aux antihistaminiques.(696)

Les autres traitements utilisés en aigu

Quelques études se sont intéressées à l'utilisation de la kétamine à des doses infra-anesthésiques.

En 2001, Roberts rapporte le cas d'un patient de 28 ans atteint d'une encéphalopathie au VIH consultant en urgence pour une blessure artérielle. Ce patient agressif et agité a pu être sédaté via l'injection intra-musculaire de 5 mg/kg de kétamine. La dose totale a été de 480 mg et a été relayée par 4 mg de lorazépam en intra-musculaire. Seule une tachycardie et une hypertension transitoire non compliquée sont rapportées. La kétamine serait plus efficace que l'halopéridol, le lorazépam ou le midazolam pour les 15 premières minutes.(697) Bachenberg et al. rapportent l'utilisation de la kétamine per os à 600 mg en dose unique chez deux patients atteints de TSA afin d'apaiser un état d'agitation et en vue de réaliser des soins douloureux ne nécessitant pas d'anesthésie générale (respectivement soin de panaris et soin dentaire). La posologie correspondait à respectivement 5 mg/kg et 10 mg/kg.(698)

Une autre étude rétrospective sur 7 ans, bicentrique, a compté 32 utilisations de la kétamine pour 27 patients. Deux tiers des patients ont nécessité un traitement additionnel. Les doses utilisées étaient très variables allant de 40 mg en IM à 400 mg en IV, sans dosage poids disponible.(699)

De façon également plus anecdotique, le valproate a été essayé par voie intra-veineuse lors de quelques études.

Qalbani rapporte un patient de 19 ans avec une pathologie psychotique, aggravée par des consommations de cannabis et de cocaïne, présentant une agressivité incontrôlable, résistante à l'halopéridol, à l'olanzapine, au lorazépam et au topiramate. Une perfusion de valproate 30 mg/kg en 2 prises par jour a permis une amélioration dès le deuxième jour.(700)

Le cas particulier de l'agressivité aiguë chez le patient mineur

Dans le champ de la pédopsychiatrie, le dropéridol a bénéficié d'une étude de faible effectif, en 2001, avec 6 enfants inclus. La posologie de 1 à 3 mg par injection IM, avec possibilité de titrer avec au maximum 4 injections par jour, a été employée. Au total, les patients ont nécessité en moyenne 3,6 injections, pour deux effets secondaires rapportés chez deux patients.(701)

Hazaray et al. rapportent 3 cas d'adolescents avec de fréquentes agitations qui ont répondu favorablement à la ziprasidone 10 mg en intra-musculaire. Les diagnostics étaient : TDAH comorbide d'un trouble des conduites, TOP et trouble bipolaire.(702)

La ziprasidone apparaît efficace chez l'adolescent agité nécessitant la prise d'un traitement injectable, à la posologie de 10 à 20 mg.(703)

Khan et al. ont effectué une étude rétrospective de 100 patients mineurs et ont comparé les enfants ayant reçu de l'olanzapine à ceux ayant reçu de la ziprasidone, sans différence d'efficacité brute, bien que les patients traités par ziprasidone nécessitaient plus d'injections au total et notamment plus d'injections en bithérapie avec une benzodiazépine ou un antihistaminique.(704)

Le valproate a été ponctuellement utilisé avec succès, notamment chez un enfant autiste de 8 ans, résistant à la rispéridone, aux antipsychotiques de première génération, à la clonidine et aux psychostimulants. Le valproate a permis la disparition de son agressivité à la posologie de 2000 mg/j, dans un premier temps par voie intra-veineuse, puis rapidement par voie orale.(705)

L'agitation aiguë chez la femme enceinte

Dans la situation très particulière de l'agitation chez la femme enceinte, une revue de pratique est disponible concernant 31 patientes admises agitées au service d'accueil des urgences, auxquelles un traitement per os ou intra-musculaire a été administré. Le traitement le plus souvent choisi était l'halopéridol de 5 à 10 mg éventuellement associé au lorazépam, le deuxième traitement choisi était la rispéridone de 2 à 3 mg, également potentiellement associé au lorazépam. D'autres traitements ont été utilisés de façon plus anecdotique : lorazépam seul, ziprasidone, quétiapine ou clonazépam. La tolérance des traitements est apparue satisfaisante.(706)

Travaux de synthèse

De nombreux auteurs ont réalisé des revues de la littérature disparate existante, la première revue retrouvée date de 1975 et tente déjà de définir quelle molécule aurait l'effet apaisant le plus rapide et le plus marqué. Les résultats n'en seront pas détaillés, la plupart des molécules citées n'étant plus disponible sur le marché et obsolètes. On peut succinctement citer l'efficacité du pimozide et de la pipothiazine, que la chlorpromazine serait la phénothiazine la plus efficace en aigu parmi les molécules testées.(707)

Tout d'abord, en cas d'impossibilité de prise per os, la voie intra-veineuse, autrefois plébiscitée dans certaines études, a laissé sa place à la voie intra-musculaire dans la plupart des études.(708)

Kerr et al. concluent à l'efficacité de faibles doses successives d'halopéridol par voie intra-musculaire, le dropéridol étant peut-être plus efficace à certains temps post-injection selon deux études, mais sans certitude de sa supériorité absolue. Ils invitent à se méfier de l'utilisation de la voie intra-veineuse, plus pourvoyeuse d'effets secondaires. Les injections de zuclopenthixol semi-retard sont intéressantes pour éviter les injections successives, à condition de prendre en compte leur effet différé de 8 heures. Comparativement aux autres benzodiazépines, le diazépam souffre d'une biodisponibilité plus erratique par voie intra-musculaire. Les bithérapies antipsychotiques et benzodiazépines montrent leur efficacité au cours de la pratique clinique en plus de pouvoir diminuer les doses de chaque traitement.(709)

Humble et al. ont également effectués leur propre revue en 2003 avec des résultats similaires. Ils notent l'absence de différence entre halopéridol et chlorpromazine lors d'une étude, l'action plus rapide du dropéridol sur l'halopéridol, l'absence de supériorité du zuclopenthixol sur les autres antipsychotiques mais avec l'avantage d'une galénique semi-prolongée, la supériorité dans quelques études de la ziprasidone sur l'halopéridol, l'absence de supériorité de l'olanzapine sur l'halopéridol dans cette revue, l'absence de supériorité des benzodiazépines,

notamment le lorazépam, sur les antipsychotiques et la meilleure efficacité globale de l'association des deux classes thérapeutiques suscitées.(710)

En 1990, Citrome et al. préfèrent le lorazépam aux autres benzodiazépines et l'halopéridol aux autres antipsychotiques.(711)

Concernant les patients psychotiques, Castle et al. ont développé des recommandations, qui laissent la première ligne aux benzodiazépines (ex : lorazépam 1 à 2,5 mg ou diazépam 5 à 10 mg) avant les antipsychotiques (ex : risperidone 2 mg, olanzapine 5 à 15 mg, aripiprazole 5 à 15 mg ou chlorpromazine 100 à 200 mg). La troisième ligne est réservée aux traitements injectables (ex : olanzapine 10 mg, lorazépam 1 à 2,5 mg en IM). Le zuclopenthixol est considéré à part du fait de sa pharmacocinétique singulière, le dropéridol ne devrait être utilisé qu'avec un scopage du patient.(712)

De façon plus récente, Patel et al. rapportent ces principaux résultats : (713)

- Le midazolam est la molécule avec l'effet le plus précoce, et sans phénomène d'accumulation en raison de sa demi-vie courte.
- Les benzodiazépines et l'halopéridol ne se différencient pas en termes d'efficacité, cependant, la bithérapie halopéridol-prométhazine surpasse l'efficacité des benzodiazépines tandis que la bithérapie halopéridol-benzodiazépine est moins convaincante.
- L'olanzapine par voie intra-musculaire apparaît plus efficace que le lorazépam, lui-même supérieur à l'aripiprazole.
- Par voie intra-veineuse, le midazolam est envisageable, supérieur au dropéridol, lui-même supérieur au lorazépam, une bithérapie olanzapine ou dropéridol avec midazolam apparaît la solution la plus efficace de toutes.

- Le midazolam est la benzodiazépine la plus à risque de détresse respiratoire, que ce soit par voie IM ou IV, en conséquence les auteurs recommandent le lorazépam comme benzodiazépine.
- Concernant les antipsychotiques, de façon globale, les premières et deuxièmes générations apparaissent également efficaces, les secondes générations sont toujours les mieux tolérés.
- Quelques données suggèrent une efficacité équivalente de l'olanzapine par rapport à l'halopéridol plus ou moins associé à la prométhazine, l'effet serait potentiellement moins prolongé. L'olanzapine serait supérieur ou égal au lorazépam ou à l'halopéridol en monothérapie.(714,715)
- L'aripiprazole est un traitement efficace, toutefois moins incisif que les autres antipsychotiques.
- En conclusion, les auteurs recommandent par voie orale aripiprazole, olanzapine ou risperidone et par voie intra-musculaire aripiprazole, olanzapine, dropéridol et halopéridol-prométhazine.

Rund et al. ont approximativement les mêmes conclusions et ajoutent que le dropéridol apparaît au total moins sédatif que le lorazépam et dans les cas des troubles bipolaires et démences, l'olanzapine apparaît équivalent au lorazépam et supérieur à l'halopéridol.(716)

Yildiz et al., a contrario, jugent les bithérapies, antipsychotique de première génération associés à une benzodiazépine, plus pertinentes que la monothérapie. Ils confirment la non infériorité avec meilleure tolérance des antipsychotiques de seconde génération par rapport aux premières.(717)

Au cours d'une revue systématique avec méta-analyse, c'est la rispéridone pour les traitements per os et l'association halopéridol-prométhazine pour les injectables qui montrent les effets les

plus robustes, suivis de l'olanzapine puis de l'aripiprazole et de l'association halopéridol-lorazépam.(718) Une autre revue partage les mêmes conclusions que celles déjà citées.(719)

De façon plus générale, outre des recommandations concernant la molécule à utiliser, d'autres auteurs se sont attachés à éditer des recommandations de classe : privilégier les benzodiazépines en cas de sevrage à l'alcool ou aux benzodiazépines, de trouble anxieux ou dépressif ou de la personnalité. Les antipsychotiques sont privilégiés en cas de psychose, manie, intoxication aiguë, confusion ou à défaut en l'absence de diagnostic clair. Il est à noter la grande place laissée à la loxapine inhalée et la préférence aux formes sublinguales plutôt qu'aux comprimés.(720,721)

Pour la population pédiatrique, la benzodiazépine la plus utilisée reste le lorazépam, les antipsychotiques de choix étaient la chlorpromazine, la loxapine et surtout l'halopéridol, avant l'avènement de l'olanzapine et de la ziprasidone.(722)

Autres catégories

Troubles pédopsychiatriques non spécifiés ou mélangés

Dans la population pédiatrique, certaines études n'ont pas inclus de patients sur le critère d'un trouble diagnostiqué selon une approche catégorielle : certaines études ont inclus des patients sur un critère plutôt dimensionnel, d'autres ont inclus des populations de patients agressifs peu importe le diagnostic et d'autres enfin n'ont inclus que des patients sans diagnostic clairement posé.

Ainsi pour illustrer une première situation, Podobnik et al. se sont intéressés à l'effet anti-agressif de la quétiapine utilisée en add-on chez des enfants et adolescents présentant des traits de personnalité borderline, bien que le diagnostic en lui-même ne soit pas posé. L'adjonction de 75 à 600 mg/j de quétiapine (moyenne à 390 mg/j) était à l'origine d'une amélioration significative lors de cette étude ouverte.(723)

Une ancienne étude de 1968 étudiait déjà en cross-over l'effet de l'halopéridol à 0,05 mg/kg/j sur 14 enfants suivis en pédopsychiatrie et présentant des troubles du comportement, sans plus de précision diagnostique. L'halopéridol avait montré un effet sur l'agressivité.(724) Un petit essai randomisé en cross over sur 12 enfants traités par halopéridol, en l'absence de psychose ou de trouble organique conclut également à l'efficacité de ce traitement à la dose de 3 mg/j maximum.(725) Une autre étude visant à comparer fluphénazine et halopéridol n'avait cependant pas noté d'efficacité de ces traitements sur l'agressivité chez des enfants présentant des troubles ou des symptômes du registre psychotique.(726) Lors d'une étude de cas, le sultopride a été utilisé efficacement chez un adolescent avec une agressivité compulsive chronique sans autre diagnostic.(727)

La rispéridone a montré un intérêt chez 8 enfants agressifs de moins de 7 ans, diagnostiqués avec un TDAH ou un trouble bipolaire, sans retard de développement ni diagnostic de TSA, et pour la plupart sans facteur de stress périnataux patents. 75% des enfants étaient prétraités par lithium, valproate ou carbamazépine et 63% par stimulants. La prise d'en moyenne 1,25 mg/j de rispéridone apportait une amélioration.(728) Un essai ouvert, conduit chez des enfants aux diagnostics mélangés et associés à une déficience légère ou à un QI à la limite basse, a employé également la rispéridone de 0,5 à 4 mg/j pour 2 à 12 mois avec une réduction modérée à importante de l'agressivité chez 24 patients sur 26.(729)

Campbell et al. ont précocement conduit un essai visant à comparer le lithium et la chlorpromazine lors d'une étude en cross over chez des enfants aux diagnostics mélangés. Les deux traitements avaient un effet statistiquement significatif mais sans différence entre eux.(730)

Bien que les traitements antipsychotiques apportent une diminution de l'agressivité sur certaines échelles, la retranscription de cet effet en pratique clinique ne se fait pas à l'identique : une étude prospective a suivi pendant un mois 145 adolescents agressifs placés en institution et a évalué les besoins d'isolement et de contention. Les adolescents avec les niveaux d'agressivité les plus élevés avaient également les doses d'antipsychotiques les plus élevées, les probabilités de diminution de traitement les plus faibles et nécessitaient toujours des prises en charge en isolement et/ou en contention.(731)

Le divalproate a bénéficié d'une étude ouverte sur 10 patients adolescents avec une dysrégulation émotionnelle et a permis une amélioration chez tous.(732)

En 2006, Blader et al. ont étudié le devenir médicamenteux de 83 enfants hospitalisés et présentant des comportements agressifs durant leur hospitalisation. Ils observent, avec le temps, une diminution des ISRS au profit des antipsychotiques et des thymorégulateurs. Ils constatent une amélioration chez les enfants traités par méthylphénidate et rispéridone, ainsi qu'une gravité plus importante de l'agressivité lorsque les enfants sont traités par ISRS, ce qui peut indiquer, selon eux, que les ISRS soient considérés comme des traitements de seconde ligne par les praticiens. Une amélioration est également notée chez ces patients en cas d'utilisation du lithium et des ISRS.(733)

Il convient de rappeler que les enfants restent toutefois bien plus à risque d'effets indésirables, que ce soit sur le plan moteur à court et long terme, et sur le plan métabolique avec les antipsychotiques, ou sur les plans digestives, néphrologiques et neurologiques avec le lithium.(734)

Une revue de la littérature est réalisée en 1982 par Campbell et al. qui concluent en faveur des psychostimulants dans l'agressivité impulsive des enfants, bien que des réactions dépressives ou des effets paradoxaux soient possibles. L'halopéridol jouissait à ce moment du meilleur niveau de preuve parmi les antipsychotiques et le lithium était plutôt conseillé en cas de labilité émotionnelle dans le cadre de la déficience intellectuelle.(735)

Une méta analyse de 14 études a été conduite sur l'agressivité des mineurs sans limitation de diagnostic et cette dernière met en évidence un effet global des antipsychotiques sans différence entre les molécules et sans différence entre les diagnostics. Les molécules les plus connues sont la rispéridone et l'aripiprazole. Il est cependant à noter une forte hétérogénéité dans les études qui vient tempérer ce résultat.(736)

Troubles gérontopsychiatriques divers

Chez des patients sélectionnés du fait de leur hospitalisation en gérontopsychiatrie, deux études sont répertoriées. La première concerne 151 patients inclus dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo. Les patients du groupe traités prenaient un complexe polyvitaminique du groupe B à l'exception des vitamines B9 et B12 associé à de la vitamine C. Une amélioration sous traitement était constatée chez les patients non schizophrènes.(737)

Une petite étude sur 40 patients de plus de 60 ans s'est intéressée à l'administration, en cross over et en double aveugle, de felbamate de 450 à 1200 mg/j ou de pipampérone de 60 à 160 mg/j chez des patients atteints de divers troubles et présentant une agitation nécessitant un traitement pharmacologique. Les deux traitements étaient équivalents et tous deux efficaces.(738)

Patients atteints d'hypogonadisme

A l'opposé des auteurs d'infraction à caractère sexuel et des traitements freinateurs de la libido, deux études ont rapporté des cas de patients agressifs atteints d'hypogonadisme où la substitution androgénique a permis une amélioration. Tiwary et al. rapportent le cas d'un enfant de 18 mois présentant dès ce jeune âge un comportement agressif et opposant associé à un hypogonadisme hypergonadotrope idiopathique. La substitution par propionate de testostérone a permis une amélioration comportementale. L'hypothèse des auteurs est une corrélation entre le comportement globalement problématique et les taux de GnRH, freinés par la substitution. (739) Un essai contrôlé randomisé a employé un dérivé de la testostérone chez 30 hommes normogonadiques et 8 hommes hypogonadiques avec une diminution des affects négatifs mais pas de l'agressivité chez les patients hypogonadiques.(740)

Patients sourds

Le lithium a été employé chez neuf patients sourds agressifs dans une étude : six d'entre eux étaient atteints par ailleurs de schizophrénie, un d'un trouble de la personnalité sans plus de détail disponible et les deux derniers étaient des adolescents sans comorbidité psychiatrique déclarée. L'ensemble des patients, à l'exception de celui atteint de trouble de la personnalité, sont décrits comme répondeurs.(741)

Volontaires sains

Quelques études concernent des volontaires sains, le schéma typique des études dans ce domaine consiste en une confrontation à un test de laboratoire, le plus souvent un jeu conçu pour engendrer de la frustration et dont les réactions vis-à-vis de l'adversaire vont être catégorisées en « agressives » ou « non agressives ».

Dans ces conditions, l'acide docosahexaénoïque a échoué à montrer son efficacité chez 46 étudiants volontaires par rapport au placebo.(742) Toutefois quelques données sont compilées lors d'une revue par Hibbeln et al. concernant les acides gras poly-insaturés selon divers protocoles variant d'une étude à l'autre. Au total, deux études sont positives concernant l'hostilité chez les adultes et chez les jeunes filles ; une autre étude est positive dans l'agressivité chez les adultes, quatre autres chez des prisonniers et enfin une dernière chez les enfants atteints de troubles « dys ».Au niveau épidémiologique, une étude tendrait à montrer une corrélation entre une plus grande consommation d'aliments riches en oméga-3 et une moindre hostilité.(743)

Le diazépam a montré un effet différentiel en fonction du niveau d'anxiété préalable des sujets : une augmentation de l'agressivité était notée dès un niveau de provocation faible chez les sujets peu anxieux. Par ailleurs, en cas de provocation considérée comme forte, l'agressivité était augmentée chez tous les sujets peu importe le niveau d'anxiété basal.(744) Une ancienne revue de la littérature identifie par ailleurs cinq études positives concernant l'effet pro-agressif de diverses benzodiazépines, diazépam compris. Dans cette revue, deux autres études concernent les bêtabloquants et a contrario, cette classe thérapeutique aurait un effet plutôt anti-agressif selon ces quelques données.(745)

La codéine semble à faible dose, c'est-à-dire 50 mg, avoir également un effet désinhibiteur sur l'agressivité chez 10 volontaires sains. Les doses de 25 ou 75 mg n'avaient toutefois pas montré cet effet.(746)

L'ocytocine partage cet effet paradoxal, en situation de laboratoire, avec une aggravation de l'agressivité corrélée cette fois-ci à l'importance des traits anti-sociaux présents au préalable.(747) Une étude sur 63 patients masculins tendrait également à montrer un effet pro-agressif de la mélatonine en situation de test, y compris après contrôle de la privation de sommeil, du chronotype, des niveaux basaux d'impulsivité et d'agressivité.(748)

Berends et al. viennent possiblement préciser le possible effet de l'ocytocine en montrant une diminution de l'agressivité mais pas des réactions de défense lors d'une situation de test. Toutefois, ils constatent chez leurs sujets une corrélation inverse entre le niveau global d'agressivité et les taux urinaires d'ocytocine.(749) Ne'eman et al. constatent eux un effet moins équivoque avec un effet pro-agressif sur 45 patients statistiquement significatif.(750)

Sur le plan hormonal, l'administration de testostérone exogène chez des hommes adultes à la fonction gonadotrope normale a montré un accroissement de la tendance à l'agressivité, bien que dans la majorité des cas cet effet apparaissent minime.(751)

Une étude originale a comparé le niveau d'hostilité/agressivité de 498 femmes allant bénéficier d'une coronarographie en fonction de leur traitement par hypolipémiant ou de l'absence de ce type de traitement. Un nombre plus important de réactions agressives étaient constatées sous traitement hypolipémiant sans modification du niveau d'hostilité. Aucune des patientes incluses ne prenait de psychotrope, cette mesure ayant eu pour objectif l'éviction de toute patiente atteinte d'un trouble psychiatrique.(752)

Études trans-nosographiques, ciblées par traitement

Dans la littérature compilée, certaines études se sont positionnées selon un axe inversé, à savoir l'étude de l'efficacité anti-agressive d'une molécule, en particulier en ciblant plusieurs pathologies psychiatriques. L'agressivité y est vue comme un symptôme trans-nosographique.

Les bêtabloquants

Ainsi les bêtabloquants ont pu bénéficier de quelques études. Le nadolol a été comparé au placebo dans une étude en double aveugle chez 41 patients atteints de troubles psychiatriques chroniques pendant 17 semaines. Une efficacité a été constatée en 1 mois sur l'agressivité et l'hostilité.(753) Une seconde étude, sur 34 patients, concerne le nadolol à 120 mg/j associé à des antipsychotiques. Il apparaît dans cette étude une différence statistiquement significative entre le groupe de patients sous nadolol et le groupe sous placebo durant la première semaine de traitement. Toutefois cette différence disparaît par la suite. Le nadolol apparaissait également avoir un rôle de limitation des effets secondaires extra-pyramidaux.(754)

Le propranolol a été étudié chez 20 patients hospitalisés au long cours, tout d'abord en ouvert puis avec une randomisation des patients répondeurs dans une seconde phase de sevrage ou de poursuite du traitement. Une diminution statistiquement significative du nombre d'épisodes agressifs mais pas de leur sévérité a été constaté. Au final, quatre patients ont été inclus dans la phase de discontinuation avec deux rechutes, un maintien du bénéfice chez un patient sous placebo et une dégradation attribuée au refus de prise du traitement actif.(755) Schorer et al. se sont intéressés à l'effet différentiel du propranolol en fonction de l'ethnie des patients, une différence d'efficacité chez les patients d'origine afro-américaine étant suspectée. Devant

l'inclusion d'un seul patient afro-américain, l'étude n'a pas pu répondre à la question initialement fixée. (756)

Haspel et al. ont effectué une revue de la littérature de l'effet anti-agressif des bêtabloquants en 1995. Ils rapportent une première revue qui mettait en évidence un taux de réponse de 86 %. Les auteurs rapportent une étude contrôlée de Greendyke et al., portant sur un nombre restreint de patients avec trouble neurocognitif majeur, positive sur la durée et l'intensité des passages à l'acte. De même, une diminution de 20% de l'hostilité de 9 patients sur 11 est rapportée par Kanter et al. sous 40 à 60 mg de propranolol. Kanter et al. ont également conduit une étude sur 13 patients atteints de troubles organiques traités par pindolol. Ce traitement a permis une diminution du niveau de soins et des autres traitements associés. Enfin l'essai suscité de Ratey et al. est également rapporté.(757)

Les thymorégulateurs antiépileptiques

La carbamazépine a été étudiée dans une petite étude rétrospective sur sept patients (dont six patients schizophrènes et un patient atteint de trouble mixte de la personnalité) en association aux antipsychotiques. L'absence d'anomalie à l'EEG et de trouble thymique était vérifiée par ailleurs. La dose moyenne était de 1050 mg/j pour un dosage plasmatique à 8,5 mg/L avec pour effet une diminution notable du nombre d'agressions.(758)

Une première revue conduite par Israel et al. rapporte huit petites études d'une dizaine de patients ou moins, la plupart en faveur du traitement par carbamazépine sur l'agressivité, bien que quelques cas d'effets paradoxaux soient rapportés par Dalby et al.(759) Une seconde revue rapporte les mêmes études enrichies par quelques autres, notamment une étude positive de Mattes et al. sur 34 patients aux diagnostics divers ou une seconde d'Okuma et al. où la carbamazépine est évaluée en add-on du traitement de fond lors d'un essai contrôlé sur 82

patients, là encore avec un effet global positif. Mattes et al. ont conduit un essai de comparaison entre la carbamazépine et le propranolol dans l'agressivité sans différence entre les deux traitements qui apparaissent par ailleurs tout deux supérieurs au placebo. Blumer et al. ont conduit un étude sur 28 patients qui rapporte parfois une efficacité dès les premiers jours. Les autres études incluses correspondent à des études de cas positives et à deux études supplémentaires, positives, sur des petits effectifs.(760)

L'oxcarbazépine ne bénéficie que de très peu de données dans le champ de l'agressivité, données qui s'avèrent par ailleurs peu concluantes. Une revue concerne son utilisation chez des prisonniers, qu'ils soient atteints de troubles de l'axe 1 selon le DSM ou non. Son utilisation dans ce cadre apparaît théoriquement cohérente mais sans donnée probante. Les auteurs recommandent en première intention le lithium et les bêtabloquants.(761)

Le valproate a principalement été utilisé dans de nombreux diagnostics : les troubles neurocognitifs, divers troubles organiques autres y compris post-traumatique, la déficience intellectuelle, schizophrénie, ... etc. Une revue s'est intéressée aux 164 patients inclus dans 17 études non contrôlées et aux diagnostics divers. Cet ensemble de patients comporte 77% de répondeurs à une posologie moyenne de 1300 mg/j pour un intervalle de 250 à 4000 mg/j.(762)

Dès 1975, la primidone a été employée chez 55 patients agressifs aux diagnostics variés, résistants au chlordiazépoxide, dix patients se sont avérés répondeurs et sept de façon partielle à des posologies de 800 mg/j à 1000 mg/j.(763)

Une revue de Barratt et al. rappelle également les résultats favorables obtenus sur l'agressivité impulsive avec la phénytoïne.(764)

En envisageant les anticonvulsivants thymorégulateurs de façon plus globale, une revue traitant molécule après molécule a été conduite.

La gabapentine a quant à elle été utilisée de façon bien plus récente dans diverses études de cas dans des pathologies variées : syndrome de Lesh-Nyhan, trouble de la personnalité borderline sévère, troubles neurocognitifs majeurs, trouble du spectre autistique, schizophrénie etc. L'efficacité est constatée à des doses régulièrement élevées : jusque 2400 mg/j pour des personnes âgées avec troubles cognitifs et 3600 mg/j dans les autres situations. Ces études de cas sont appuyées par au total quatre études retrouvées par les auteurs de la revue.

La lamotrigine a été utilisée également dans quelques études de cas et dans deux études ouvertes à faible effectif. La dose maximale employée se situe en général vers 200 mg/j.

Le lévétiracétam a bénéficié de trois études, avec une efficacité dans deux études chez des patients avec trouble du spectre autistique avec un maximum à 1500 mg/j.

L'oxcarbazépine bénéficie de deux études mises en évidence dans cette revue avec une dose maximale à 2400 mg/j.

Le topiramate a globalement été efficace dans huit études de faible effectif, avec la particularité d'aggravation régulièrement notées. Ces aggravations semblent plus fréquentes lorsque la posologie dépasse les 200 mg/j, en contradiction avec certaines autres études qui mettent en évidence des aggravations aux environs de 200 mg/j avec amélioration de l'agressivité au-delà.
(137,623)

En conclusion, les auteurs recommandent le valproate dans les TOP ou les troubles des conduites et les troubles organiques de l'adulte de façon générale. Les personnalités appartenant au cluster B peuvent bénéficier du valproate, de la carbamazépine et du topiramate. Les prisonniers à haut niveau d'impulsivité peuvent être traités par phénytoïne. En cas de syndrome frontal ou de trouble neurocognitif majeur, la carbamazépine apparaît comme un choix préférentiel.

Il faut rappeler le peu d'efficacité globale des antiépileptiques dans les troubles du spectre autistique et la possibilité d'effets paradoxaux au niveau comportemental avec toutes les molécules, bien que ces effets soient plus fréquents avec le lévétiracétam.(459)

Le lithium

Le lithium présente des résultats contradictoires dans l'agressivité de l'épilepsie et dans la déficience intellectuelle selon Sheard et al. Toutefois ils rapportent une étude avec environ un tiers de patients psychotiques répondeurs au lithium en add-on. Deux études conduites par Sheard sur des prisonniers impulsifs sont rapportées : les deux sont en faveur de la diminution de l'agressivité lors de périodes de traitement lorsque les lithémies sont dans la zone thérapeutique. L'effet du lithium semble se situer au niveau de l'impulsivité et de la régulation émotionnelle comme en témoigne son efficacité lors d'une autre étude de Tupin et al. chez des patients présentant un équivalent de trouble explosif intermittent ou pour Rifkin et al. chez des adolescents avec des troubles de la régulation émotionnelle.(765,766)

Wickham et al. ont également conduit une autre étude chez dix patients présentant une agressivité résistante traités par des lithémies de 0,6 à 1,5 mmol/L pendant des durées allant d'un mois à 5 ans. Tous sont déclarés améliorés, quatre arrêts ayant abouti à une dégradation clinique sont survenus. Les auteurs ont effectué également une revue incluant trois études contrôlées en double aveugle et sept études ouvertes. Le taux d'efficacité est globalement de 70% pour des lithémies de 0,7 à 1,0 mmol/L et cette efficacité se manifeste en minimum 2 mois.(767)

Lena et al. comme Scahill et al. rapportent quelques données en faveur du lithium chez les enfants et adolescents, ces études de basse qualité rapportent cependant une efficacité parfois extrêmement importante. Des lithémie cibles de 0,6 à 1,2 mmol/L sont en général

privilégiées.(768,769) Vetró et al. ont également rapporté un effet favorable du lithium en cas d'agressivité réfractaire chez les mineurs.(770) Il en est de même pour Gram et al. qui rapportent un taux d'efficacité de 50% chez 18 patients mineurs aux diagnostics psychiatriques variés.(771)

Une revue de Campbell et al. de 1984 identifie sept études sur des enfants aux diagnostics variables avec une agressivité impulsive. Les auteurs concluent en l'utilité du traitement sur l'agressivité, au prix de nombreux effets secondaires.

Müller-Oerlinghausen et al. rapportent des résultats globalement positifs, bien que de piètre qualité, chez les enfants avec troubles des conduites et en cas de déficience intellectuelle. Une étude de Putten et Rifkin citée dans cette revue conclut à un effet global du lithium, en cas de diagnostic psychiatrique de l'axe I. L'efficacité du lithium est rapportée dans divers autres cas dans cette revue, telle que des mères auteures de violences sur leurs enfants, d'un patient atteint de TDAH avec une agressivité par crises. Sur le sujet de l'agressivité par crises, la revue rappelle les deux études de Sheard et al. des années 70 sur des prisonniers impulsifs.

En 1974, Shader et al. rapportent le cas d'un patient atteint de trouble de la personnalité antisociale répondeur sur le plan de l'agressivité au lithium et pas aux autres traitements instaurés : antipsychotiques, barbituriques, benzodiazépines, tricycliques. A cette époque, déjà quatre études étudient le lithium dans l'agressivité sur des échantillons de 5 à 24 patients. L'efficacité était notable sur 40 à 65% des patients avec une diminution significative du niveau global d'agressivité.(365)

Le lithium a été efficace dans une étude de 23 patients sans diagnostic psychiatrique précis mais chez qui une diminution globale des comportements dits « combattifs » a été notée.(772)

La clozapine

Concernant la clozapine, elle a été employée chez respectivement cinq et quatre patients dans deux séries de cas, avec une efficacité notable chez des patients aux diagnostics indéfinis ou divers (trouble de la personnalité antisociale, trouble schizo-affectif, TSA, trouble délirant persistant, schizophrénie).(773,774)

La rispéridone a bénéficié également de façon spécifique de quelques études : De Deyn et al. rapportent 19 études plaidant en faveur de son efficacité anti-agressive dans des contextes variés. Chez l'enfant, les données sont plus nombreuses dans le cadre des troubles du spectre autistique et de la déficience intellectuelle au second plan. Chez l'adulte, elle apparaît efficace dans la schizophrénie et la manie, sans être supérieure à l'halopéridol dans ces cas. Elle était moins efficace que la clozapine. Chez la personne âgée, son efficacité est démontrée dans le cadre des troubles neurocognitifs majeurs malgré une majoration du risque de mortalité. Il est cependant notable que les comparaisons avec les autres antipsychotiques reposent sur un nombre très restreint d'études et uniquement dans le champ de la schizophrénie.(775,776)

Les benzodiazépines

Concernant les benzodiazépines, une revue de 1973 compile quelques essais des années 60 sur le chlordiazépoxyde efficace dans deux études sur trois et du diazépam dans une étude sur deux. Toutefois, il apparaît dans trois études qu'une semaine de chlordiazépoxyde a pour effet de majorer l'agressivité, effet que ne posséderait pas l'oxazépam selon les mêmes études.(777) La revue de 1975 d'Azcarate et al. montre un effet paradoxal des benzodiazépines à forte dose.(778) Par ailleurs, une étude montrerait une meilleure efficacité de l'oxazépam sur

l'agressivité par crise et sur l'hostilité par rapport au placebo, au chlordiazépoxyde et au diazépam.(779)

Une revue systématique de l'association entre benzodiazépines et agressivité montre un effet paradoxal plus marqué en cas de demi-vie longue et en cas de traits anxieux ou d'hostilité préalable marquée. Les faibles doses seraient plus risquées en aigu et les plus fortes les plus risquées en chronique.(780)

Les antidépresseurs

Concernant l'effet des antidépresseurs sur l'agressivité, une revue de 2005 de Bond et al. met en évidence plusieurs données : les antidépresseurs amènent une rémission des crises agressives lors d'un épisode dépressif dans 50 à 70 % des cas. L'administration d'une dose unique ou répétée a un effet anti-agressif chez les volontaires sains et chez des prisonniers impulsifs tandis qu'à contrario la déplétion sérotoninergique amène à une aggravation de l'agressivité. Par ailleurs sur trois études répertoriées d'utilisation d'ISRS chez des patients atteints de trouble de la personnalité, deux sont revenues positives.(781) Une autre revue identifie au total six études en faveur des ISRS dont quatre chez des patients incarcérés, une chez des patients avec un trouble de la personnalité borderline et une avec des troubles de la personnalité sans précision.(782)

Une méta-analyse de cinq études de Tauscher-Wisniewski sur 376 adolescents ne montre toutefois pas d'effet de la fluoxétine sur l'agressivité. Il est cependant noté par les auteurs que ce résultat négatif pouvait être en lien avec la faible occurrence des épisodes agressifs avant même toute intervention.(783)

Sur un plan pharmacogénétique, la présence d'un polymorphisme des cytochromes P450 2C19 et 2D6 ne semble pas avoir d'influence sur l'effet anti-agressif ou son absence lors d'un traitement par ISRS.(784)

A l'opposé une méta-analyse a été conduite sur 3992 patients afin de déterminer si la fluoxétine n'était pas au contraire associée à une majoration de l'agressivité : l'étude conclut in fine également plutôt à une diminution du risque d'agression.(785)

L'ensemble des études suscitées est repris lors d'une revue conduite par Walsh et al. qui concluent en faveur de l'utilité des ISRS dans l'agressivité. La possibilité d'une majoration anxieuse dans les premiers jours de traitement ou le développement d'une akathisie est rappelé par les auteurs. Ces phénomènes peuvent expliquer les cas ponctuels de majoration d'agressivité bien que la rareté de ces événements explique leur absence de significativité statistique.(786)

Revue des données disponibles

Dès 1975, Allen et al. conduisent une revue des données disponibles sur l'effet des traitements stimulants. Ils se montrent d'emblée rassurant chez l'être humain en exposant un effet anti-agressif chez les enfants atteints de TDAH et ce, indépendamment de l'effet sur l'hyperactivité. Les stimulants ne paraissent pas associés à une majoration de l'agressivité de façon globale, sauf dans les cas de psychoses induites.(787)

Hamazaki et al. ont conduit une revue sur l'effet des huiles des poisson et des acides gras insaturés qu'elles contiennent avec des données issues d'études observationnelles et interventionnelles en faveur. Cependant, les études ne sont pas comparables du fait d'une trop grande disparité en termes d'acides gras utilisés, de posologies, de pathologies. En outre

certaines études ne ciblent pas l'agressivité mais plutôt l'expression d'émotions négatives ou encore l'hostilité. Ainsi aucune conclusion n'est, en l'état, possible.(788)

Le tryptophane a été étudié du fait de son statut de précurseur sérotoninergique, soit dans des stratégies de déplétion ou au contraire de supplémentation. Concernant la déplétion, la majorité des études relevé par Young et al. sont en faveur d'une majoration des agressions. Du côté de la supplémentation, deux études contrôlées, chez des patients psychotiques ou atteints de diagnostics divers, montrent une efficacité sur des petits effectifs, tandis que deux autres études sont positives chez des adultes sains. Une étude est cependant négative chez des enfants agressifs de sexe masculin.(789,790)

Enfin, De Jong et al. ont étudié l'effet de l'ocytocine avec des résultats contradictoires. Une étude ne montre pas d'effet chez des adultes sains ou atteints de personnalité antisociale tandis qu'une autre montre un bénéfice chez des femmes avec une anxiété notable. L'ocytocine semble également améliorer le comportement des individus à l'intérieur d'un groupe d'appartenance tout en apportant une dégradation lorsqu'on considère les relations à l'extérieur du groupe d'appartenance.(791)

Revue de la littérature sur les populations adultes

Les revues concernant l'efficacité globale des psychotropes dans l'agressivité chez l'adulte sont récentes et viennent tenter de synthétiser les réponses aux questions de la pratique quotidienne. Toutefois la majorité de ces revues concernent la schizophrénie, du fait d'une plus ample littérature et d'un meilleur niveau de preuve.

D'un point de vue historique, la revue d'Itil et al. répertorie un grand nombre d'études concernant les antipsychotiques de première génération disponibles à l'époque, la plupart de

ces études comparaient les molécules entre elles, afin d'établir laquelle était la plus efficace concernant l'agressivité. Si les résultats répertoriés n'ont plus un grand intérêt du fait de standards méthodologiques différents, de l'indisponibilité des études princeps et de la disparition de la plupart des molécules citées du marché français, on peut néanmoins noter quelques notions : parmi les phénothiazines la chlorpromazine serait la plus efficace avec des doses allant jusque 1200 mg/j, l'halopéridol et le dropéridol, tout comme le pimozide et la pipothiazine avec des posologies citées largement au-dessus des AMM actuelles.(792) Une autre revue datant de 1984 fournit quelques directives : l'halopéridol est considéré comme le traitement de l'urgence ou en cas de trouble neurocognitif ou de syndrome confusionnel, l'oxazépam et les antipsychotiques à faibles doses sont utilisés lors de trouble de la personnalité tandis que la carbamazépine est plébiscitée en cas d'épilepsie ou de trouble explosif intermittent. Les troubles de l'humeur bénéficient également de cette dernière mais uniquement après l'échec du lithium.(793)

Comai et al. ont répertorié les données disponibles en faveur des principaux traitements psychotropes employés dans l'agressivité. Sans surprise, les antipsychotiques sont les médicaments les plus étudiés, en termes de nombre d'étude la clozapine et l'olanzapine sont les plus plébiscitées, bien que qu'en terme de nombre d'essai contrôlé randomisé, ce soit la rispéridone, l'aripiprazole et la quétiapine qui sont sur les devants. Ces trois molécules possèdent donc le meilleur niveau de preuve. Il est toutefois à noter que la clozapine serait tout de même le traitement le plus efficace. Concernant les anticonvulsivants, le valproate, le topiramate et la lamotrigine bénéficient d'essais contrôlés randomisés, contrairement à la gabapentine. Le valproate est le traitement dont l'efficacité est la mieux démontrée. Il est à noter la possibilité d'effet paradoxal avec le topiramate et la gabapentine, notamment en cas d'utilisation à faible dose, cette éventualité semblant s'amenuiser avec l'augmentation des

posologies. Le lithium est soutenu par une quinzaine d'études, sans essai contrôlé randomisé.(794)

Citrome et al. ont conduit des recherches similaires et concluent à la meilleure efficacité en cas d'agressivité aiguë de l'olanzapine injectable. La ziprasidone, l'aripiprazole injectables ont été étudiés par ailleurs mais présenteraient une moindre efficacité, la ziprasidone a par ailleurs montré sa supériorité sur l'halopéridol dans une étude, a contrario de l'aripiprazole mais comme l'olanzapine et la quétiapine. La loxapine inhalée et l'arsenapine sublinguale demeurent peu étudiés. Pour l'agressivité persistante, la clozapine semble être la meilleure option, du moins en cas de trouble psychotique, suivie de l'olanzapine. Les données sont limitées concernant le reste des antipsychotiques de seconde génération. Le valproate et les bêtabloquants bénéficient de quelques essais en leur faveur et sont à envisager dans un second temps, le valproate est considéré comme également utile en cas de trouble de la personnalité, de même que la fluoxétine en cas de trouble explosif intermittent ou de schizophrénie. Il convient également de penser à une éventuelle substitution nicotinique la cas échéant, bien que l'effet de cette dernière soit surtout marqué en cas de dépendance de bas niveau.(795,796)

La clozapine était déjà citée comme traitement de recours en cas d'agressivité avant la généralisation de l'emploi des antipsychotiques de seconde génération. (797) Par ailleurs son efficacité anti-agressive dans la schizophrénie, bien que parfois retardée de plusieurs mois selon certaines études semble apparaître à des taux plasmatiques proches de la moitié de ce qui est recommandé à visée purement antipsychotique (171 ng/mL contre 350 ng/mL). En adjonction outre le valproate et les bêtabloquants, certains auteurs citent le lithium, bien que dans ce cas les données concernent surtout des pathologies non psychotiques. Dans les troubles psychotiques, le lithium aurait un intérêt mais uniquement en association à la clozapine.(798) Une étude a tenté avec succès l'adjonction de méthylphénidate sans aggravation des symptômes psychotiques.

Les mêmes auteurs, à savoir Meyer et al. en 2016, se positionnent en faveur des anticonvulsivants dans le trouble des conduites malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé et en défaveur de l'utilisation des antipsychotiques dont ils jugent l'efficacité insuffisamment démontrée. Si les ISRS ont été inefficaces, quelques données existent également concernant les bêtabloquants, l'amantadine et le lithium.

Dans les troubles neurocognitifs, Meyer et al. recommandent l'utilisation de test thérapeutique aux antalgiques et l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou de la mémantine en cas de symptômes psycho-comportementaux modérés, possiblement en association. Concernant l'agitation, le citalopram, la sertraline et la trazodone bénéficient de quelques études. Au vu des risques iatrogènes, ils recommandent l'éviction maximale des antipsychotiques et posent la dose maximale de 1 mg/j de rispéridone ou 150 mg/j de quétiapine comme limite à ne pas dépasser. Concernant les anticonvulsivants, la carbamazépine bénéficie de données contradictoires, la lamotrigine permettrait une diminution des doses d'antipsychotiques dans une étude, toutefois le valproate se montre globalement inefficace dans plusieurs études.(799)

Fava et al. comme Pabis et al. ont réalisé en 1996-1997, une revue des données disponibles pathologies par pathologies en incluant certaines intrications neuropsychiatriques. Ainsi les auteurs rapportent l'efficacité équivalente de différents antipsychotiques de première génération étudiés jusque-là : zuclopenthixol, loxapine, association halopéridol et lévomépromazine ou encore la melpéronne. Les données sur l'efficacité de la rispéridone étaient alors naissantes, il en était de même pour les ISRS et la trazodone. Les bêtabloquants à faibles doses (10 à 80 mg de propranolol par jour) bénéficiaient de quelques études favorables. L'épilepsie devrait principalement bénéficier de traitement par carbamazépine selon les auteurs et en seconde intention de lithium en cas d'agressivité résistante. Dans le cadre des séquelles neurologiques d'étiologie organique notamment post-traumatique, les bêtabloquants, la

carbamazépine, la buspirone, la trazodone, la clozapine et le méthylphénidate sont cités sans hiérarchie particulière. En cas de déficience intellectuelle, les antipsychotiques sont les principaux traitements cités, avec le lithium, le propranolol, la carbamazépine et les agents sérotoninergiques (fluoxétine, buspirone). La clonidine et les antidépresseurs à polarité pro-sérotoninergique sont également cités concernant les TSA. Divers traitements non hiérarchisés ont été utilisés dans l'agressivité du trouble de la personnalité borderline : halopéridol, clozapine, anticonvulsivants, ISRS et IMAO. Bien que cités à plusieurs reprises, le mécanisme d'action des bêtabloquants fait par ailleurs débat devant l'efficacité constatée dans certaines études de molécules passant peu la barrière hémato-encéphalique. Les hypothèses d'un effet périphérique ou d'un effet indirect via une activité sur une akathisie méconnue sont évoquées. Il est à noter concernant cette classe thérapeutique que les posologies employées alors étaient très élevées (jusque 600 mg/j de propranolol soit plus de deux fois la dose maximale de l'AMM actuelle) et ont par la suite été en baisse.(800,801)

Dans des revues plus modestes et plus ciblées, ce sont en général les bêtabloquants et le lithium qui sont les molécules où l'intérêt des auteurs se concentre et ce, dans des indications diverses : prisonniers impulsifs, déficience intellectuelle, schizophrénie avec agressivité résistante aux antipsychotiques.(802)

Newman et al. réalisent un travail similaire en 2012 et globalement portent des conclusions proches : la hiérarchisation des différentes options thérapeutiques n'est pas réalisable a priori en l'absence d'études comparatives et devant des niveaux de preuve approximativement identiques pour toutes les molécules. Entre temps les antipsychotiques de seconde génération ont globalement remplacés ceux de première. Les risques liés à ces traitements dans les troubles neurocognitifs majeurs, notamment sur le plan cérébro-vasculaire, ont été établis et leur utilisation est désormais non recommandée dans ce contexte. De nouvelles études sont parues concernant le trouble de la personnalité borderline. Les auteurs se positionnent en faveur de

l'utilisation préférentielle de l'aripiprazole qui aurait le meilleur niveau de preuve puis du valproate, de la carbamazépine et du topiramate dans l'objectif de limiter la colère et l'impulsivité.(798)

Revue de la littérature sur les populations pédiatriques

Plusieurs études se sont intéressées à compiler et faire un état des lieux concernant l'efficacité de certaines classes thérapeutiques dans l'agressivité de l'enfant en fonction du trouble sous-jacent.

Une revue de 1990 de Stewart et al., une seconde de 1996 effectuée par Connor et al. et enfin une troisième de Bassarath et al. en 2003 balayent les principaux troubles du DSM concernant l'enfant et à l'origine de comportements agressifs.(175,243,803) Le TDAH bénéficie également sur le plan de l'agressivité du méthylphénidate et des autres stimulants, à des posologies parfois supérieures à celles utilisées vis-à-vis des symptômes cognitifs. En deuxième ligne, les auteurs proposent la clonidine et la guanfacine. La fluoxétine en add-on aux stimulants et le bupropion ont chacun bénéficié d'une étude en faveur. Quant aux antipsychotiques, il existe des données en faveur de leur efficacité, toutefois les comparaisons entre antipsychotiques et stimulants sont en général en faveur des seconds. Les antidépresseurs tricycliques se sont avérés efficaces sur les symptômes du TDAH mais aucune étude n'a spécifiquement été menée concernant l'agressivité. L'atomoxétine a une efficacité qui a été démontrée par la suite. Elle nécessite l'utilisation de doses plus importantes, de l'ordre de 1,8 mg/kg/j contre 1,2 mg/kg/j habituellement. Cette efficacité est vraisemblablement moindre qu'avec les stimulants.(804,805) Le valproate est recommandé par Steiner et al. en cas de symptômes en faveur d'un trouble bipolaire dit « atténué ».(806) Chez les adolescents à l'émoussement

affectif le plus marqué, certains auteurs recommandent de surcroît une bithérapie associant un stimulant et un antipsychotique atypique.(805)

Pour le trouble des conduites, la préférence va aux antipsychotiques. Quelques données sont disponibles en faveur du lithium, de la carbamazépine et de la trazodone. Des études de cas concernent le propranolol et la clonidine. Les résultats des stimulants, en l'absence de TDAH comorbide, sont mitigés, certaines études les jugeant efficaces indépendamment du niveau de symptômes du TDAH sur des populations incluses comportant une large part de patients au double diagnostic.(807) D'autres auteurs les recommandent uniquement en cas d'impulsivité, d'inattention ou d'incapacité à prévoir les conséquences de leurs actes, dégageant un profil de TDAH atténué.(808) La phénytoïne a globalement démontré son inefficacité.(175) Les données concernant le lithium apparaissent controversées, peu d'études s'y étant intéressées et avec des données, in fine, de qualité médiocre. Les auteurs concluent selon les études en son intérêt ou non de façon variable.(804,809–811) Un entourage pouvant encadrer le monitoring et surveiller sa prise apparaît nécessaire.

Dans les troubles psychotiques, l'amélioration du comportement est notée, de façon parallèle à l'amélioration des symptômes psychotiques, avec divers antipsychotiques de première génération. La clozapine a également montré un effet anti-agressif chez l'enfant lors d'études ouvertes.

Pour les séquelles de traumatismes crâniens, les antipsychotiques sont souvent choisis en dépit de l'absence d'action spécifique en l'absence de trouble psychotique. L'halopéridol apparaît également neurotoxique et est contre-indiqué durant la phase aiguë de récupération. Le propranolol n'a bénéficié d'études que chez l'adulte. Quelques études de cas sont disponibles pour la trazodone, la buspirone et les stimulants.

Pour l'épilepsie en parallèle du traitement inhérent à cette dernière, on peut mentionner l'utilisation empirique mais néanmoins ancienne de la carbamazépine en cas d'agressivité, indépendamment du diagnostic.

En cas de troubles organiques, les données de la littérature apparaissent de piètre qualité car les diverses pathologies à l'origine de comportements agressifs sont souvent mélangées et les études comportent des effectifs faibles. Les préférences des études conduites vont aux béta-bloquants ou au lithium.(175)

Dans la déficience intellectuelle, outre les antipsychotiques, dont les bénéfices sont régulièrement modestes et les effets indésirables nombreux, des études sont disponibles pour le méthylphénidate et le propranolol. Le lithium et la carbamazépine sont également soutenus par quelques données. Les agents sérotoninergiques seraient efficaces dans les automutilations. A l'opposé, la fenfluramine, un agent antisérotoninergique, a montré de façon étonnante un intérêt potentiel chez quelques patients atteints de déficience sévère. Il est cependant à noter la possibilité d'effet paradoxal avec ce traitement.(243)

Dans les troubles autistiques, les antipsychotiques ont là aussi une place privilégiée et bien démontrée, surtout concernant l'halopéridol selon les études les plus anciennes. La rispéridone et l'aripiprazole ont montré par la suite leur efficacité dans les études plus récentes et sont désormais les traitements de première intention.(805) Les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine ou la désipramine auraient un effet sur les crises de colère et les ritualisations. Des études ouvertes sont également disponibles concernant la fluoxétine et la buspirone. Enfin les traitements anti-adrénergiques type béta-bloquants et clonidine ont été ponctuellement utilisés avec succès.

Dans les troubles thymiques, le traitement de l'agressivité se confond avec le traitement de l'affection sous-jacente sans spécificité si ce n'est peut-être l'utilisation du lithium dans le trouble bipolaire en raison de ses effets anti-agressifs dans divers troubles. L'aripiprazole a

également été spécifiquement étudié chez des adolescents agressifs avec quelques données en faveur.(809) Il est à noter la possibilité d'épisode dépressif masqué car dont la symptomatologie apparaît surtout comportementale à travers des conduites antisociales. Le traitement de choix est alors un antidépresseur.(175)

Enfin dans le trouble de stress post-traumatique, le propranolol a en sa faveur un cas concluant.(243) Le reste du traitement est globalement superposable au traitement de fond habituel : ISRS et clonidine pourrait avoir un intérêt. Les autres troubles anxieux bénéficient des mêmes modalités de traitement : à savoir l'introduction d'un traitement de fond.(804)

Le trouble explosif intermittent pourrait bénéficier d'anticonvulsivants ou de lithium selon la proposition de Calles et al.(804)

Le syndrome de Gilles de la Tourette comporte dans son spectre symptomatique des comportements impulsifs et parfois agressifs qui peuvent être répondeurs aux antipsychotiques. De façon historique, c'est l'halopéridol et le pimozide qui ont été utilisés. La clonidine bénéficie également de données favorables.(812)

Dans le cadre de l'agressivité aiguë, en l'absence de données spécifiques solides, les auteurs ont tendance à extrapoler leurs recommandations de celles de l'adulte, ainsi Steiner et al. citent l'utilisation de l'halopéridol jusque 5 mg, éventuellement associé au lorazépam jusque 2 mg ou à la diphenhydramine jusque 5 mg/kg.(806)

Pour Turgay et al., en cas de comportements oppositionnels et d'agressivité en pédopsychiatrie, il convient de rechercher de prime abord un éventuel TDAH dans la mesure où les psychostimulants sont efficaces sur l'agressivité et soutenus par de nombreuses publications. Dans un second temps, les auteurs recommandent une évaluation thymique afin de dépister un éventuel épisode dépressif masqué. En cas de TDAH avec agressivité persistante et épisode dépressif, il convient d'envisager les antidépresseurs tricycliques ou le bupropion. En troisième

ligne est envisagé l'atomoxétine et enfin les antipsychotiques avec une préférence pour la rispéridone dont l'efficacité est établie jusque 4 mg/j.(813)

Pringsheim et al. appuient ces résultats en concluant à la meilleure efficacité des psychostimulants dans l'agressivité en lien avec le TDAH et éventuellement le TOP et le trouble des conduites. L'atomoxétine apparaît efficace de façon modérée avec une bonne qualité des données disponibles, il en est de même pour la guanfacine et la clonidine mais avec des données considérées comme de qualité moyenne à mauvaise. La rispéridone s'est avérée efficace également avec un effet plus marqué chez les enfants au QI limite bas que chez ceux au QI considéré normal. Les autres traitements tels que le lithium, le valproate et les antipsychotiques classiques ont un niveau de preuve bas.(810,811)

Schur et al. concluent au meilleur niveau de preuve existant de la rispéridone parmi les antipsychotiques, devant l'halopéridol, soutenus par Steiner et al. Une étude contrôlée randomisée avait également conclu en faveur d'une efficacité similaire du pimozide et de l'halopéridol avec une meilleure tolérance du premier. L'olanzapine et la ziprasidone bénéficient d'études ouvertes et peuvent être envisagés en deuxième intention.(814) La clozapine est concerné par quelques études ou séries de cas. Indépendamment du diagnostic, le lithium apparaît efficace dans les cas résistants. Des études ponctuelles concluent en faveur du divalproate (une étude), de la clonidine (une étude), des bêtabloquants (nombreuses études de faibles effectifs) et des ISRS (une étude et plusieurs études de cas). Les stimulants sont cantonnés au traitement de l'agressivité du TDAH et peut-être du trouble des conduites.(806,815) Dans la seconde partie de cette revue, rédigée par Pappadopulos et al., les auteurs se positionnent sur la place des antipsychotiques dans le traitement de l'agressivité. En effet, ces derniers sont employés de façon régulière en première intention pour juguler l'agressivité en dépit d'un effet spécifique et parfois au détriment du traitement de fond. Les antipsychotiques ne devraient être utilisés qu'en cas de résistance de l'agressivité au traitement

de première ligne du trouble sous-jacent. Les secondes générations sont privilégiées. En cas de résistance à l'association, l'ajout d'un thymorégulateur est à considérer. Enfin en cas de résistance à toutes ces mesures, la réalisation d'une décroissance est à considérer, de même en cas de réponse prolongée (> 6 mois) sous traitement.(816)

Une revue de la littérature avec méta-analyse a été conduite par Scotto Rosato et al. en 2012, et a comporté 29 essais contrôlés randomisés, dont cinq sur les TSA et le reste concernant les TDAH/TOP et trouble des conduites. Les études concernaient majoritairement les antipsychotiques de seconde génération, puis les stimulants et les thymorégulateurs et enfin les antipsychotiques de premières générations. La taille d'effet la plus importante était obtenue avec la rispéridone à la phase aiguë (0,7) avec une décroissance à la phase de maintenance à 0,4. Les stimulants étaient quasiment aussi efficaces (taille d'effet à 0,6). Toutefois, il est à noter une importante hétérogénéité dans les résultats.(817)

Pine et al. fournissent globalement les mêmes résultats dans leur revue d'essais contrôlés randomisés : les stimulants sont efficaces dans l'agressivité liée au TDAH, l'halopéridol est également efficace dans l'agressivité non psychotique, la clonidine bénéficie d'un essai positif dans le TDAH et d'un second dans l'autisme. Quant au lithium il aurait un effet anti-agressif selon ces auteurs dans le trouble des conduites et dans des études trans-nosographiques.(818)

Gilligan et al. proposent quant à eux une double approche de traitement de l'agressivité : si possible s'orienter par le diagnostic psychiatrique à l'origine de l'agressivité et introduire un traitement de fond de ce trouble en tenant compte des données de la littérature susmentionnée afin de choisir un traitement ayant également le meilleur niveau de preuve possible à l'encontre de l'agressivité. Si cette approche s'avère impossible en raison de doute diagnostique, une approche basée sur les symptômes présents et selon le type d'agressivité s'impose. Ainsi, les crises agressives bénéficient selon eux d'antipsychotiques ou de lithium ; les idées de persécution d'antipsychotiques ; l'irritabilité du lithium ou des anticonvulsivants ; l'impulsivité

des stimulants ; l'hyperactivité autonome des anti-adrénergiques (clonidine, guanfacine et bétabloquants) ; les atteintes sexuelles de traitement anti-androgène.(819)

Enfin il existe une situation très particulière, à savoir l'agressivité chez les enfants d'âge préscolaire. Il convient de noter la revue de 20 patients agressifs de 4 à 5 ans rapportée par Staller et al. Les diagnostics majoritaires sont le TDAH ou autres troubles disruptifs du comportement et le trouble de stress post-traumatique. A l'exception du diagnostic de TDAH traité par méthylphénidate, les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre le traitement administré (antipsychotique, bupropion, paroxétine, anti-adrénergique, valproate) et le diagnostic posé. Il apparaît qu'outre les difficultés diagnostiques, les difficultés thérapeutiques sont majeures : sur 20 enfants, 8 sont traités par bithérapie.(820)

Eclairage épidémiologique

Quelques études se sont intéressées à la question du traitement médicamenteux de l'agressivité d'un point de vue épidémiologique, notamment sur la fréquence et la nature des traitements utilisés.

Dès 1983, une revue de l'état des pratiques est réalisée, elle met en évidence une très large utilisation de la chlorpromazine en cas d'agressivité.(821)

Une seconde étude conduite dans un hôpital au haut niveau de sécurité britannique a inclus 3 groupes de patients : ceux atteints de schizophrénie, ceux de troubles de la personnalité et les derniers qui cumulent les deux pathologies. 93% étaient traités par antipsychotiques, dont 27% par clozapine et 22% par polythérapie ; 27% recevaient des doses considérées comme élevées. La clozapine était largement utilisée chez les patients avec trouble de la personnalité isolé.(822)

Enfin de façon plus générale, il convient de noter que dans les cas des traitements prescrits à la demande, en cas de deux posologies « faible » et « forte » utilisables, c'est la posologie la plus forte qui était choisie dans 50% des cas contre 18% pour la plus faible selon une étude de McLaren et al.(823)

Concernant l'efficacité globale des traitements psychotropes sur l'agressivité, Georgieva et al. ont conduit un essai contrôlé randomisé où, pour des patients admis en cas d'agitation, dans un groupe l'isolement était utilisé en première intention et dans l'autre un traitement médicamenteux par voie orale ou intra-musculaire. L'administration du dit traitement n'a pas permis de diminution significative du nombre et de la durée de l'isolement : aucune différence n'était constatée entre les groupes.(824) Cette étude viendrait suggérer une limite du traitement médicamenteux en situation contrôlée.

Une seconde étude sur 244 patients hospitalisés chez qui le niveau d'agressivité a été évalué à l'admission, puis à une semaine. Sur l'ensemble des patients analysés, aucune différence d'efficacité entre les différents traitements n'était notée malgré la diversité de troubles et de traitements. De façon paradoxale, les patients les plus améliorés en une semaine était ceux atteints de trouble délirant persistant, malgré le caractère en général peu pharmacosensible de ce trouble. L'amélioration la plus faible a eu lieu chez les patients atteints de psychose induite par des substances.(825)

Ces études en faveur d'une action peu importante du traitement médicamenteux ou d'une action totalement aspécifique sont contrebalancées par d'autres qui sont en faveur d'une action pharmacologique personnalisée, comme l'étude de Walsh et al. qui prend place dans un centre spécialisé dans les troubles du comportement d'adolescents atteints de TDAH, TOP ou troubles des conduites. 88% de patients améliorés sont rapportés à l'issue de la prise en charge.(826)

Enfin à l'échelle de la population, une étude rapporte la diminution de la survenue de crimes violents lors de l'apparition sur le marché américain des antipsychotiques de nouvelle génération et des psychostimulants. Cet effet sur la criminalité à l'échelle de la population semble être médiée par le traitement des patients atteints de TDAH. Il existe également quelques données en faveur de la diminution par les antipsychotiques et les antidépresseurs, notamment ISRS, des infractions à l'encontre des biens.(827) Toujours à l'échelle d'une population, certains auteurs se sont intéressés à l'apport naturel de lithium dans l'alimentation et se sont interrogés sur l'effet éventuellement anti-agressif de cet apport. Toutefois, cet apport représente en général 0 à 3 mg/j de lithium élément (soit <15 mg/j d'équivalent carbonate de lithium). Si un effet sur l'humeur n'est pas exclu, il apparaît improbable que carence en lithium et comportements agressifs soient liés selon les auteurs.(828)

En conclusion sur l'étude de l'agressivité et ses difficultés, Goedhard et al. ont mené une réflexion qui estime que seuls 30% des patients agressifs vus en pratique clinique seraient éligible à un essai clinique sur l'agressivité au vu des critères d'inclusion. Il apparaît évident que ce pourcentage serait encore bien plus faible voire peut-être quasi-nul en cas d'étude ne ciblant pas spécifiquement l'agressivité. Les critères d'exclusion les plus fréquents concernent les traitements déjà en place, les comorbidités notamment addictologiques, les refus des investigations, les polythérapies avec impossibilité de décroissance et les anomalies biologiques.(829) La question du caractère extrapolable des données de la littérature à la pratique clinique est ainsi toujours d'actualité.

Limites de la revue

Après avoir effectué une revue de la littérature concernant la prise en charge médicamenteuse de l'agressivité, il convient de citer différentes limites. Ces limites n'ont pas été développées étude par étude en raison de leur caractère largement partagé par un grand nombre d'entre elles. Tout d'abord la notion même d'agressivité pose question : si une définition littéraire du terme existe évidemment, sa définition médicale manque. En effet, aucune définition n'est consensuelle et si l'agressivité physique ne pose en général pas de problème à être considérée en tant que telle, à l'exception peut-être de certains comportements agressifs plus atypiques tels que les crachats, morsures, etc... L'agressivité verbale apparaît parfois en comparaison minimisée, banalisée, voire déniée dans sa possibilité d'exister. On peut facilement citer comme exemple les menaces de mort ou de violence physique de patients présentant des traits plus ou moins prononcés de personnalité antisociale ou psychopathique chez qui l'impulsivité, la superficialité des affects et la prédominance de l'action sur la parole viennent se conjuguer pour retirer toute véracité et même tout sens à cette dernière. Les menaces de mort ne semblent alors être réellement « que des mots » dans l'esprit du patient menaçant et cette attitude de banalisation de l'agressivité verbale se retrouve aussi parfois chez la personne visée que celle-ci soit un soignant ou non. voire la considération de tels propos comme de l'agressivité est parfois corrélée à la dangerosité physique présumée de l'auteur des menaces : est considéré comme agressif verbalement le patient qui l'est et qui serait en capacité théorique de mettre sa menace à exécution. L'agressivité sexuelle souffre du même manque de définition clinique, à ceci près que dans ce cas précis la clinique psychiatrique peut tenter de s'appuyer sur l'autorité légale, tout du moins en France, l'agression sexuelle étant juridiquement définie.(830)

Outre la définition de l'agressivité, il convient de pointer le flou autour de la notion d'un patient agressif : comment définit-on un patient agressif ? Est-ce le nombre, le type, la gravité des

passages à l'acte ? Est-ce la notion actuelle d'un état dangereux, qu'il soit psychiatrique ou criminologique ? A noter que la dangerosité souffre du même manque de définition et d'un manque de validité scientifique. Doit-on considérer uniquement l'instant présent ou considérer les antériorités du patient ? Certaines études sélectionnent leurs patients inclus sur un nombre de passages à l'acte, d'autres, en plus grand nombre, sur la passation d'une échelle validée dans le domaine avec un seuil prédéfini, enfin d'autres encore sur le jugement clinique. Les échelles les plus utilisées sont l'OAS, les sous-échelles de la PANSS ou de la BPRS, l'échelle CBCL, les échelles NPI ou Cohen Mansfield... Quelle que soit l'échelle choisie, la sélection des patients sur un seuil expose à un risque d'inadéquation avec la routine clinique où la diversité des conduites agressives tant en nature qu'en fréquence définit un grand nombre de profils différents. De façon caricaturale, le patient schizophrène auteur d'homicide ponctuel lors d'une décompensation psychotique se différencie nettement de celui impulsif et intolérant à la frustration qui vocifère et épisodiquement mais de façon répétitive assène coups de pieds et de poings dans des contextes de frustration.

Enfin outre la définition même de l'agressivité, l'existence de sous-types n'est pas considérée par la plupart des études : l'agressivité psychotique « pure », c'est-à-dire d'un patient agressant car sujet à une injonction hallucinatoire ou une intuition ou interprétation délirante, vient se confondre avec une forme d'agressivité plus affective, en lien avec une impulsivité marquée et/ou des affects négatifs telle la colère qui sont dirigés contre l'extérieur ou contre soi. Enfin ces sous-types se différencient encore d'avec une agressivité plus antisociale par nature, « prédatrice » ou « utilitaire » qui se révèle un moyen d'obtenir un avantage, qu'il soit matériel ou non. Cette classification sommaire ne fait d'ailleurs pas l'objet d'un consensus et son découpage varie en fonction des auteurs.(831) Un tel découpage n'abolit pas par ailleurs toutes les difficultés de définition, l'acte agressif ne peut alors être caractérisé qu'à partir du moment

où l'on a accès à ses motivations, ce qui n'est pas toujours le cas. De même, les motivations peuvent être multiples.

Une limite importante tient à la nature même des patients analysés : il est difficile d'inclure dans un protocole rigide et prédéfini des patients qui bien souvent mettent à mal leurs équipes soignantes en charge, qui sont régulièrement atteints de troubles sévères ou considérés comme sévères du fait de cette agressivité qui est l'objet de leur inclusion, ou qui sont hostiles aux prises en charge proposées. Ces éléments expliquent la large proportion d'études à faible effectif. Il convient de rappeler également que l'agressivité n'est bien souvent pas la règle dans le cadre d'un trouble psychiatrique, sauf lorsqu'elle fait partie intégrante de la définition du trouble comme dans le trouble explosif intermittent ou la personnalité antisociale, et que les patients agressifs inclus dans les études sont déjà présélectionnés et donc moins nombreux que la population psychiatrique générale et qu'en fonction de la population étudiée l'effectif peut encore largement se réduire par exemple dans l'étude des schizophrènes résistants agressifs. Par ailleurs, il peut exister des contraintes légales plus ou moins strictes quant à l'inclusion de patients potentiellement en soins sans consentement ou sous mesure de protection. Il est à noter que certaines études ont été conduites dans des établissements spécialisés dans la prise en charge de patients agressifs (hôpitaux psychiatriques de haute sécurité équivalents des UMD françaises ou prisons de haute sécurité), ces établissements étant plus à même du fait du niveau de sécurité et du cadre contenant qu'ils imposent, de rendre possible l'étude de patients dangereux.(27,79,832)

Une autre limite concerne la nature des patients inclus dans les études, tout en n'étant pas spécifique du sujet de l'agressivité, il s'agit de l'absence de représentativité des patients inclus par rapport aux patients rencontrés en clinique quotidienne. En effet, il s'agit d'un phénomène récurrent : les patients inclus ont tendance à être moins comorbides, plus souvent en capacité de consentir par eux-mêmes à l'inclusion dans l'étude et aux soins en général et en somme à

être dans des situations cliniques moins complexes que les patients rencontrés en clinique quotidienne. Cette remarque vient relever l'intérêt des études et séries de cas, qui du fait de l'absence de critères d'exclusion stricts, incluent bien souvent des patients plus proches de ceux rencontrés en pratique clinique en termes de comorbidités ou de niveau de chimiorésistance par exemple. Les mêmes remarques sont applicables concernant les traitements conjointement administrés au traitement à l'étude : les patients inclus dans les essais contrôlés sont en général moins traités que ceux inclus dans les études de cas du fait de la nécessité de groupes de patients homogènes afin de limiter les facteurs confondants.

Les patients inclus dans les études dans l'agressivité le sont, en général, sur la base d'un diagnostic psychiatrique ou neurologique à l'origine de leur agressivité, or certains diagnostics ont largement évolué avec le temps et la sortie successive des DSM III à V. Un exemple éloquent est celui des troubles du spectre autistique, auparavant nommés troubles envahissants du développement, et dont le spectre comprend les patients pour lesquels la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent aurait retenu le diagnostic de psychose infantile.(833) Par ailleurs, le concept de dysfonction limbique, concernant des patients à l'agressivité survenant par crises répétées et impulsives qui seraient en lien avec une hypothétique lésion neurologique, caractérisait des tableaux cliniques qui serait aujourd'hui qualifiés de trouble explosif intermittent. Dans le champ de la neurologie, ce sont les critères diagnostics de troubles neurocognitifs majeurs ou des différents syndromes épileptiques qui ont évolué avec le temps.

Les possibilités thérapeutiques ont elles-mêmes évolué avec le temps avec la découverte de nouvelles molécules, le retrait du marché de certaines ou la redéfinition de l'AMM de d'autres. On peut respectivement citer l'apparition des antipsychotiques de seconde génération, la disparition de nombreuses molécules de première génération du marché français ou enfin la découverte des effets indésirables cérébro-vasculaires des antipsychotiques dans le contexte de

trouble neurocognitif majeur ou d'allongement du QT dose dépendant sous citalopram ou escitalopram qui a conduit à une diminution des posologies autorisées avec ces deux molécules. Les traitements ne sont par ailleurs que rarement comparés entre eux et sont bien plus souvent comparés au placebo en cas d'étude contrôlée, ce qui ne permet pas d'établir une hiérarchisation fondée sur les preuves mais plutôt une hiérarchisation en fonction de l'avis d'un ou de plusieurs praticiens. Il est alors pris en compte la globalité de la molécule en incluant sa tolérance, sa facilité d'administration et ses éventuels effets synergiques avec les traitements déjà existants. L'amélioration de l'état clinique d'un patient et de son agressivité doit également être, outre statistiquement significative, cliniquement significative. La majorité des études utilisant comme critère de jugement principale une échelle d'hétéro évaluation emploient également une échelle d'amélioration clinique, bien que ce ne soit pas systématique.

Du fait de toutes ces limites susmentionnées, du faible nombre d'études, et a fortiori du faible nombre d'études remplissant les critères méthodologiques pour un niveau de preuve satisfaisant (caractère contrôlé, en double aveugle, randomisation, effectif suffisant avec puissance nécessaire calculée a priori) la grande majorité des données disponibles est d'un faible niveau de preuve à quelques exceptions près. Les dites exceptions en terme de niveau de preuve sont d'ailleurs en général sanctionnées d'une autorisation de mise sur le marché. Toutefois, il apparaît nécessaire du fait des réalités du terrain de conserver un intérêt pour cette littérature dans sa globalité : les situations d'échec de contrôle de l'agressivité par les mesures pharmacologiques solidement validées ne sont pas rares et les mesures validées sont même parfois inexistantes. Aussi, bien que ce fait doive rester dans les esprits des prescripteurs, se concentrer sur la faible qualité des données de la littérature n'apparaît pas comme une mesure pragmatique et même contre-productive au regard des quelques données émergentes concernant le traitement de l'agressivité. Dans une dernière partie, nous détaillerons de manière synthétique

les différents résultats mentionnés et tenterons de proposer une aide à la prescription hiérarchisée.

Synthèse des données

À la suite de la revue de la littérature effectuée, de nombreux résultats d'études ou de revues d'étude ont été mis en évidence. Afin de rendre ce travail plus lisible, nous allons désormais effectuer notre propre travail de synthèse des résultats. Cette synthèse a pour objectif de proposer des interventions pharmacologiques vis-à-vis de l'agressivité de patients basées sur les résultats de la littérature. Toutefois, les données de la littérature en termes d'efficacité ne permettent pas de comparer les stratégies thérapeutiques entre elles. Les études ayant consisté en la comparaison des dites stratégies sont rares, si ce n'est quasiment inexistantes. Ainsi, la hiérarchisation des lignes de traitement a pris en compte non seulement l'efficacité démontrée mais également le degré de confiance que l'on peut accorder aux arguments en faveur de l'efficacité du traitement suivant le nombre et le type d'étude réalisé mais également la tolérance présumée du traitement. Nous parlons de degré de confiance plutôt que de niveau de preuve, ce dernier étant dans tous les cas faible à très faible. Par ailleurs la hiérarchisation des stratégies est complexifiée par l'utilisation courante de stratégies n'ayant pas fait l'objet d'études, mais soutenues par certaines pratiques anciennes et l'avis d'experts. L'exemple le plus marquant est celui de l'utilisation des fortes doses d'antipsychotiques à visée anti-agressive dans la schizophrénie : les données en faveur dans la littérature sont faibles à inexistantes, les arguments en faveur de l'utilité potentielle de cette stratégie sont plus de l'ordre expérientiel. De même, la tolérance présumée des thérapeutiques va avoir tendance à favoriser des classes thérapeutiques peut-être moins validées mais moins pourvoyeuses d'effets secondaires tels que les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou certains anticonvulsivants au détriment des antipsychotiques, qui plus est lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses. Une autre remarque est à formuler : dans bien des cas, il apparaît complexe de statuer sur le fait d'ajouter

un traitement à visée anti-agressive ou de remplacer un traitement anti-agressif par un autre. En effet si les études comparant les stratégies anti-agressives entre elles sont inexistantes, il en est de même des études comparant l'adjonction d'un traitement anti-agressif versus le remplacement d'un traitement anti-agressif par un autre. Pour statuer sur ce plan, il apparaît logique de privilégier les traitements les plus simples et de ne réserver les associations de traitements anti-agressifs qu'aux cas les plus résistants ou aux répondeurs partiels.

Afin de présenter les résultats de la synthèse de façon la plus lisible possible, les différentes lignes thérapeutiques des troubles ou pathologies bénéficiant du maximum de littérature seront présentées à l'intérieur de tableaux.

Tableau n°1 : Proposition de lignes thérapeutiques concernant la schizophrénie, la déficience intellectuelle, les TSA et le TDAH

Ligne de traitement	Schizophrénie	Déficience intellectuelle	Trouble du spectre autistique	TDAH
1	Utilisation de 2 lignes de traitement antipsychotique de seconde génération : privilégier Risperidone et Olanzapine	Risperidone (posologie aussi faible que possible)	Risperidone (posologie aussi faible que possible)	Méthylphénidate (commencer à 0,03 mg/kg/j avec titration possible jusqu'à 0,8 mg/kg/j)
2	Clozapine	Olanzapine ou Aripiprazole	Aripiprazole	Ajout de Risperidone

Ligne de traitement	Schizophrénie	Déficience intellectuelle	Trouble du spectre autistique	TDAH
3	<p>Ajout de Béta bloquant</p> <p>Ajout de Valproate</p> <p>(Utilisation de fortes doses en l'absence de taux plasmatique ou en cas de taux plasmatique dans la fourchette thérapeutique ou Polythérapie)</p>	<p>Antipsychotique de première génération</p> <p>ISRS/Buspirone si anxiété/dépression suspectée</p>	<p>Antipsychotique de première génération</p> <p>ISRS/Buspirone si anxiété/dépression suspectée</p>	<p>Clonidine</p> <p>Olanzapine + Atomoxétine</p> <p>Atomoxétine seule</p> <p>Antidépresseurs tricycliques</p>

Ligne de traitement	Schizophrénie	Déficiência intellectuelle	Trouble du spectre autistique	TDAH
4	Ajout d'un autre thymorégulateur antiépileptique : Topiramate > Carbamazépine > Gabapentine Lithium	Lithium	Bétabloquant Clonidine/Guanfacine Quétiapine/Clozapine	Valproate Clozapine Autres antipsychotiques
5	ISRS (en théorie citalopram mais risque d'élargissement du QT)	Clozapine	Anticonvulsivants Naltrexone Nicotine Anti-androgènes N-acétyl-cystéine	

Ligne de traitement	Schizophrénie	Déficience intellectuelle	Trouble du spectre autistique	TDAH
6	Tryptophane 4 à 8 g/j S-Adénosyl Méthionine	Ajout d'un anticonvulsivant : Valproate > Topiramate (>400 mg/j) > Carbamazépine Bétabloquant ISRS Buspirone		
7	Allopurinol Méthylphénidate Anti-androgènes	Allopurinol Méthadone Méthylphénidate Clonidine		

Concernant la schizophrénie, les recommandations des deux premières lignes de traitement en cas d'agressivité suivent les recommandations générales de traitement pharmacologique. Il s'agit là d'un principe qui se retrouve globalement dans toutes les situations d'agressivité liée à un trouble mental : la première ligne de traitement correspond au traitement standard du trouble et ce, avant d'envisager l'introduction d'un traitement à visée spécifiquement anti-agressive. La clozapine vient se situer juste ensuite, de façon identique aux recommandations générales, du fait des données prometteuses concernant son effet anti-agressif. Dans les cas de résistance, l'adjonction d'un thymorégulateur apparaît une option viable. Bien que largement employé dans cette situation, le valproate bénéficie de peu de preuve en sa faveur. Il convient cependant de noter qu'il est également le traitement en add-on le plus étudié avec notamment des études contrôlées randomisées. Les autres traitements bénéficiant d'études de moindre qualité et possiblement plus biaisés, ont plus de probabilité de voir la littérature conclure à leur efficacité par excès. En conclusion, il est bien toléré et son utilisation est soutenue par l'expérience clinique. A contrario, les bêtabloquants sont peu utilisés en pratique et plus mis en avant par la littérature. Quant à la problématique de préciser la place des hautes doses ou des polythérapies, elle a déjà été précisée plus haut, ces stratégies non validées devraient toutefois être tentées après l'essai de la clozapine au vu des effets de cette dernière. En l'absence d'études comparatives entre les différentes stratégies et en l'absence d'étude sur les fortes doses/polythérapies, leur place est difficile à préciser. Cette proposition de classement a tenu compte de leur utilisation fréquente en pratique. La tolérance doit être soigneusement et régulièrement évaluée. Les stratégies suivantes font principalement l'objet d'un classement en fonction du nombre d'étude ayant considéré chacune d'entre elles.

Concernant la déficience intellectuelle, la rispéridone a le meilleur niveau de preuve et plus globalement, les antipsychotiques de seconde génération sont à privilégier pour des raisons de

tolérance. Les antidépresseurs sérotoninergiques et la buspirone bénéficient d'un nombre bien plus réduit d'études et sont moins recommandés, de la même façon que les thymorégulateurs anticonvulsivants. Ils ont toutefois l'avantage d'être globalement bien tolérés, d'avoir une action via des mécanismes différents et de lutter contre l'anxiété, possiblement à l'origine de l'agressivité. Il apparaît logique de revoir à la hausse leur niveau de recommandation si une part d'anxiété ou de dysphorie semble être à l'origine de l'agressivité. Concernant la place de la clozapine, elle demeure un traitement de réserve parmi les antipsychotiques. Si le lithium a été plus largement étudié, il est apparu que sa tolérance est fréquemment médiocre dans cette population. On peut également noter que la présence d'un syndrome génétique quelconque n'oriente pas en l'état actuel des connaissances les molécules à privilégier, les études étant peu nombreuses, et ciblent globalement les mêmes molécules qu'en cas d'étiologies inconnues ou mélangées.

Les traitements anti-agressifs dans les troubles du spectre autistiques apparaissent très similaires à ceux de la déficience intellectuelle, seuls certains traitements changent en fonction de la réalisation de quelques études spécifiques : pas de données concernant le lithium, mais utilisation des bétabloquants et des agents sérotoninergiques comme des anti-adrénergiques plus marquée.

Concernant le TDAH, les deux premières lignes de traitement ne souffrent pas de discussion tant elles se montrent plus validées que les stratégies suivantes. L'atomoxétine s'est montré efficace à des posologies supérieures à celles employées habituellement mais sa place apparaît difficile à définir en l'absence de comparaison aux autres stratégies. La même remarque s'applique à la clonidine. Ces deux traitements se retrouvent donc sur un pied d'égalité par rapport aux traitements historique que représentent les antidépresseurs tricycliques.

Tableau n°2 : Proposition de lignes thérapeutiques concernant la personnalité borderline, les troubles neuro-cognitifs majeurs, les séquelles post-traumatiques et le trouble des conduites/TOP

Ligne de traitement	Trouble de la personnalité borderline	Troubles neurocognitifs Majeurs/MA	Patients traumatisés crâniens	Troubles des conduites/TOP
1	Olanzapine	Risperidone	Bétabloquants Carbamazépine Amantadine	Risperidone
2	Olanzapine + Fluoxétine Aripiprazole Valproate	Halopéridol/Olanzapine/ Aripiprazole Carbamazépine	ISRS Trazodone Buspirone Valproate Lithium	Méthylphénidate
3	Lamotrigine Topiramate	Trazodone ISRS Autres anticonvulsivants	Antipsychotiques (seconde génération > première)	Valproate Lithium

Ligne de traitement	Trouble de la personnalité borderline	Troubles neurocognitifs Majeurs/MA	Patients traumatisés crâniens	Troubles des conduites/TOP
	Autre antipsychotique ISRS Lithium	(Valproate > Topiramate/Gabapentine/ Prégabaline) Autres antipsychotiques		
4	Oméga-3	Buspirone Anti-androgènes Allopurinol Bétabloquants Inhibiteurs de l'AChe Mémantine Association Dextrométhorphane + Hydroxyquinidine	Méthylphénidate Antidépresseur tricyclique Lamotrigine	Clonidine Autres antipsychotiques Trazodone Carbamazépine

Dans le cadre du trouble de la personnalité borderline, les données globales sont faibles. L'olanzapine a été la plus étudiée et la ligne directrice apparaît être constituée par les antipsychotiques et les thymorégulateurs anticonvulsivants. La hiérarchisation se fait surtout sur le nombre d'études disponibles et le caractère contrôlé de quelques-unes d'entre elles.

En cas de trouble neurocognitif majeur, la rispéridone bénéficie du plus haut niveau de preuve et du plus grand nombre d'études devant l'aripiprazole et l'olanzapine. La carbamazépine a montré un intérêt dans plusieurs études et en l'absence de données comparatives, elle se situe en deuxième intention également. La troisième ligne de traitement correspond à des traitements à visée anti-impulsive qui auraient une action potentielle sur le syndrome dysexécutif mais ayant bénéficiés de moins d'études. La dernière ligne thérapeutique correspond comme souvent à des essais ponctuels qui n'ont que rarement été reproduit. Concernant plus particulièrement la maladie d'Alzheimer, du fait de résultats similaires des études exclusivement conduites sur cette pathologie comme du fait de sa large surreprésentation dans les études sur les troubles neurocognitifs, les recommandations sont identiques. Il convient encore une fois de rappeler les effets indésirables cardio-vasculaires des antipsychotiques sur ce terrain qui ne doivent être utilisés qu'en cas d'absolue nécessité, pendant une durée limitée et à la dose la plus faible possible.

Dans le cas de troubles du comportement en lien avec des séquelles de traumatisme crânien, la littérature prend une tout autre direction : les antipsychotiques, largement utilisés dans les autres cas, ne sont ici pas recommandés du fait d'effets indésirables cognitifs. Ils sont d'autant plus à éviter dans les premiers temps de récupération cognitive car ils pénaliseraient cette dernière. Le niveau de preuve est globalement faible mais sont privilégiées des thérapeutiques alternatives les plus neutres possibles sur le plan cognitif.

Concernant le trouble des conduites, la rispéridone est encore une fois de loin la molécule la plus étudiée. Le méthylphénidate a montré un intérêt potentiel y compris en l'absence de trouble

déficit de l'attention comorbide, avec toutefois un risque de mésusage qu'il convient de prendre en compte. La ligne thérapeutique suivante comporte des thymorégulateurs, légèrement plus étudiés que la dernière ligne thérapeutique composée de molécules aux essais ponctuels. Concernant le trouble oppositionnel avec provocation, les recommandations sont les mêmes en se limitant aux deux premières lignes thérapeutiques.

Par ailleurs, quelques autres études et revues se sont intéressés à la question du traitement de l'agressivité chez les mineurs sans se limiter à un diagnostic mais plutôt en considérant des populations avec troubles du comportement sans diagnostic formel posé ou en mélangeant dans leur échantillon des enfants atteints de diagnostics différents. Ces quelques études concluent en majorité en faveur des antipsychotiques, principalement la rispéridone et l'aripiprazole. Les psychostimulants et le lithium sont également utilisables respectivement dans l'agressivité impulsive et la labilité émotionnelle.

Tableau n°3 : Proposition de lignes thérapeutiques concernant le trouble explosif intermittent, l'agressivité impulsive d'un point de vue trans-nosographique, et l'agressivité aiguë

Ligne de traitement	Trouble explosif intermittent	Agressivité dite "impulsive"	Agressivité aiguë (en IM)
1	Carbamazépine	Carbamazépine/Oxcarbazépine Bétabloquants	Midazolam (effet le plus précoce) Olanzapine Ziprasidone
2	ISRS Bétabloquants	Phénytoïne ISRS Lithium	Halopéridol + Prométhazine
3	Lithium Autre Anticonvulsivant	Allopurinol Antipsychotiques Œstrogènes/Anti-androgènes	Antipsychotique de première génération (notamment halopéridol) + benzodiazépine
4			Antipsychotique de première génération seul

Ligne de traitement	Trouble explosif intermittent	Agressivité dite "impulsive"	Agressivité aiguë (en IM)
			Benzodiazépine seule Aripiprazole
5			Dropéridol

Le trouble explosif intermittent apparaît être une entité qui, outre le fait d'être sous-étudiée, est également un diagnostic probablement sous-utilisé en pratique clinique. Son existence permet cependant de classer certains tableaux cliniques indescriptibles par ailleurs. La littérature met en lumière quelques traitements aux faibles niveaux de preuve mais pouvant être utiles par rapport à ces patients à la symptomatologie bruyante. Si la carbamazépine bénéficie actuellement d'un meilleur niveau de preuve, on ne peut ignorer la bonne représentation des ISRS et bétabloquants qui agissent tout deux sur des neurotransmetteurs théoriquement impliqués à haut niveau dans les circuits cérébraux de l'agressivité. Par ailleurs, le trouble explosif intermittent, par les accès d'agressivité immotivée qui constituent sa symptomatologie, fait rapidement évoquer un dysfonctionnement primaire de ces circuits.

L'agressivité dite « impulsive » inclut des études sur des patients avec ou sans autre diagnostic précis et comporte probablement parmi les patients sans diagnostic, des patients atteints de trouble explosif intermittent. On constate que les recommandations thérapeutiques entre les deux catégories sont très proches. Il convient également de mentionner que les études sur la phénytoïne sont anciennes, que ce traitement comporte de nombreux effets secondaires et que son utilisation en psychiatrie est quasi inexistante.

Concernant l'agressivité aiguë, un certain nombre d'études contrôlées sont disponibles, souvent randomisées et en double aveugle. Cependant presque l'intégralité de ces études porte sur les traitements par voie injectable, seul un nombre très réduit porte sur les traitements per os et notamment sur la rispéridone per os éventuellement associée au lorazépam. Quelques études comparent les traitements injectables entre eux et permettent d'obtenir une hiérarchisation. Dans la littérature internationale, il convient de citer plusieurs différences avec les pratiques françaises : les antipsychotiques de première génération tels que la loxapine, la cyamémazine, le tiapride ou encore la lévomépromazine n'ont été étudiée qu'à de rares occasions dans ces situations malgré une utilisation en pratique quotidienne ; par ailleurs, le gold standard apparaît

être l'association halopéridol-prométhazine qui n'est cependant plus recommandée dès la première intention pour des raisons de tolérance. De surcroît, quelques données en faveur d'une possible supériorité de l'olanzapine ou de la ziprasidone existent. L'aripiprazole est cité parmi les dernières lignes de traitement car si les études contre placebo lui attribuent une efficacité significative, toutes les études le comparant à une autre molécule concluent en sa moindre efficacité. Le midazolam a été cité en première intention, bien qu'il ne fasse pas partie des habitudes françaises, en raison de deux caractéristiques : sa rapidité d'action la plus importante et sa durée d'action courte qui, si elle impose des réinjections, a un intérêt chez les patients les plus fragiles en évitant le phénomène d'accumulation. Le zuclopenthixol d'action semi-prolongé n'a pas été inclus dans ce tableau du fait d'une galénique unique dont le principal avantage est de diminuer le nombre d'injection en cas d'agressivité aiguë d'une durée de plusieurs jours plutôt que de plusieurs heures. Il apparaît difficilement comparable aux autres traitements injectables pour cette raison.

Concernant le trouble de la personnalité antisociale, les traitements pharmacologiques peinent à montrer une efficacité, d'où sa réputation d'être résistant à toute intervention thérapeutique. Les études éparses se sont intéressées à chaque fois ou presque à des molécules différentes et donc quelques molécules ont ponctuellement montré un intérêt, il s'agit de la rispéridone, de la quétiapine, de la clozapine, du propranolol, de la tiagabine et du méthylphénidate. La phénytoïne et le lithium ont bénéficié d'études anciennes sur des prisonniers agressifs sur un mode impulsif, probablement caractérisés par un trouble de la personnalité antisocial. Le topiramate a également une étude en sa faveur sur un échantillon de patients de personnalité borderline ou antisociale mais uniquement à 400 mg/j, la posologie de 200 mg/j ayant même un effet paradoxal.

Lorsque les patients sont sélectionnés sur la base d'antécédents judiciaires, on note un intérêt remarquable de la littérature envers les ISRS, dans le champ des violences conjugales ou tout simplement en présence d'une impulsivité marquée. Le même effet est constaté lors d'études ponctuelles avec la fenfluramine qui a pourtant un effet inverse sur le plan sérotoninergique.

Concernant les auteurs d'infraction à caractère sexuel, parmi les deux traitements médicamenteux à disposer d'une AMM, seul l'acétate de cyprotérone bénéficie d'études en sa faveur. La triptoréline apparaît moins étudiée bien qu'également recommandée. Toutefois l'étude approfondie des études évaluant une potentielle diminution du risque de récurrence sexuelle ou non en lien avec ces traitements s'éloigne quelque peu de notre sujet principal et mériterait un développement à part entière, également du fait des problématiques éthiques, médico-légales et de la place de la psychiatrie en articulation avec la justice.

Concernant les patients présentant une agressivité en lien avec un trouble de la personnalité, sans plus de précision ou figurant parmi le cluster B, les deux options rapportées par la littérature sont les ISRS et le divalproate.

Lorsque le trouble de la personnalité est de type borderline et est associé à un trouble bipolaire de type 2, le divalproate peut être utilisé. Concernant le trouble bipolaire isolé cependant, les antipsychotiques thymorégulateurs tels l'aripiprazole ou la quétiapine ont bénéficié de quelques études. Enfin, en dernier recours, les anticonvulsivants que sont la tiagabine ou la gabapentine peuvent être envisagés. Cependant, le traitement princeps du trouble bipolaire prime et seulement dans un second temps un traitement spécifique de l'agressivité doit être envisagé.

Dans la version pédiatrique du trouble bipolaire, la rispéridone et le valproate ont montré un intérêt. En seconde intention, la quétiapine, le zuclopenthixol, l'oxcarbazépine et la clozapine peuvent être proposés, notamment dans cet ordre.

Toujours dans le registre des troubles de l'humeur, en cas d'agressivité favorisée par un état dépressif le traitement étiologique de l'agressivité, c'est-à-dire le traitement du trouble

dépressif, apparaît primordial. Du fait de leur indication en première intention, mais également du fait de l'implication présumée de la sérotonine dans les comportements agressifs, les ISRS sont à privilégier. Il convient également de dépister un éventuel trouble bipolaire passé inaperçu jusqu'ici.

La même consigne de traitement du trouble sous-jacent s'applique en cas de trouble anxieux. Par ailleurs, le trouble de stress post-traumatique pourrait également bénéficier d'un traitement anti-agressif par rispéridone puis en cas de résistance par lamotrigine ou lithium. Pour le trouble obsessionnel compulsif, quelques données sont en faveur de la quétiapine ou de la rispéridone. La carbamazépine a ponctuellement été employée. La carbamazépine est également la molécule employée lors des rares cas décrits d'agressivité survenant dans un contexte de trouble dissociatif.

Dans le cas plus que fréquent de patients fumeurs et en sevrage, le contrôle de l'agressivité doit passer entre autres par une substitution efficace. L'olanzapine s'est montrée efficace en cas de dépendance aux opiacés substituée et associée à un trouble de la personnalité. Enfin, le flumazénil serait efficace chez les patients dépendants aux benzodiazépines sevrés, bien que son utilisation ne repose que sur extrêmement peu de données.

Concernant les pathologies aux frontières entre la neurologie et la psychiatrie, les démences lobaires fronto-temporales peuvent bénéficier en premier lieu d'un traitement par ISRS à visée anti-agressive, avec également un effet sur les comportements sexuels inappropriés. Les autres traitements employés sont moins spécifiques mais des effets positifs de l'association dextrométhorphan-hydroxyquinidine ou de la lamotrigine sont rapportés. Dans le cas de la démence vasculaire, les anticonvulsivants tels que le divalproate, la gabapentine peuvent être utilisés. La maladie à corps de Lewy a bénéficié d'une étude concernant la quétiapine. Concernant les lésions cérébrales d'origines diverses (infectieuses, chirurgicales, vasculaires etc...) divers traitements ont été utilisés lors d'études de cas : valproate, antidépresseurs

tricycliques ou sérotoninergiques comme la trazodone, mais aussi le propranolol. Il n'est pas possible de hiérarchiser ces traitements. La ligne conductrice de l'attitude à adopter semble proche de celle des patients traumatisés crâniens. Pour les patients épileptiques, il convient de s'assurer que l'agressivité n'est pas un effet secondaire comportemental des antiépileptiques prescrits, de nombreux antiépileptiques sont en effet pourvoyeur d'effets secondaires psychiatriques. Le lévétiracétam apparaît particulièrement en cause. Enfin il convient de résoudre en premier lieu une agressivité ictale ou post-ictale via la disparition des crises lorsque cette option logique est possible. Les traitements antiépileptiques à utiliser à visée anti-agressive sont globalement ceux prescrit en psychiatrie : carbamazépine, valproate ou lamotrigine. Les antipsychotiques pourraient être utilisés dans un second temps. Dans la maladie de Huntington, les antipsychotiques apparaissent être le traitement de première intention, du fait de leur effet à la fois sur les symptômes comportementaux et moteurs ; la clozapine est décrite sur ce terrain en traitement de recours. Du fait de l'existence d'un syndrome frontal, les ISRS et la bupropion, un autre agent sérotoninergique, sont envisageables. Le propranolol a également été utilisé. Pour le syndrome de Gilles de la Tourette, les antipsychotiques atypiques à privilégier sont l'olanzapine, l'aripiprazole et la rispéridone. Dans les cas résistants, les ISRS peuvent se montrer utiles.

Enfin, trazodone, bupropion, traitements antihormonaux, et propranolol ont également été utilisés auprès d'échantillons cosmopolites de patients atteints de divers troubles organiques. Cependant du fait d'une hétérogénéité intrinsèque à l'échantillonnage, il apparaît difficile d'effectuer des recommandations sur la base de ces études.

En considérant les études incluant des populations hétérogènes et atteintes de pathologies psychiatriques diverses non strictement organiques, les molécules sortant du lot en termes de nombre d'étude sont les bêtabloquants, le valproate, la carbamazépine, le lithium et les ISRS.

Conclusion

Le traitement de l'agressivité est un domaine vaste et complexe qui soulève de nombreuses interrogations, tant en termes de définition, que de type de traitement, ou encore de place donnée aux soins. Ainsi, nous avons pu explorer les données de la littérature concernant le traitement médicamenteux de l'agressivité, et si certains champs symptomatiques jouissent de recommandations claires, ils sont en définitive peu nombreux. Outre la pauvreté des données solides sur ce thème, nous pouvons également nous poser la question de l'écart actuellement existant entre les résultats de la littérature et la pratique clinique quotidienne. Cet écart pourrait faire l'objet d'un futur travail d'audit de pratique. En effet, il semble, à première vue, que certaines stratégies soient insuffisamment employées malgré des données plus ou moins fournies en faveur, et a contrario, certaines stratégies largement utilisées n'ont qu'un nombre très réduit d'études en leur faveur. De façon évidente, le cruel besoin d'études contrôlées randomisées, souligné par de nombreux auteurs, est toujours d'actualité. Dans le domaine du traitement de l'agressivité, il n'est pas de réponse péremptoire mais uniquement des pistes de réflexion et d'exploration que nous avons tenté d'explorer.

VU et approuvé
 Strasbourg, le 28 JUIN 2022
 Le Doyen de la Faculté de Médecine,
 Maïeutique et Sciences de la Santé
 Professeur Jean SIBILLA



VU
 Strasbourg, le 17 Juin 2022
 Le président du jury de thèse
 Professeur Gilles BERTSCHY

Table des abréviations

5-HTTLPR : Serotonin transporter linked promoter region

ABC : Aberrant behavior checklist

AChE : Acétylcholinestérase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPRS : Brief psychiatric rating scale

CBCL : Child behaviour check list

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorders

ECT : Electroconvulsivothérapie

EEG : Electroencéphalogramme

GnRH : Gonadotrophin releasing hormone

IM : Intramusculaire

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

IRSNa : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IV : Intraveineuse

MA : Maladie d'Alzheimer

MeSH : Medical subject headings

MMS : Mini mental state

NICE : National institute for health and care excellence

NPI : Neuropsychiatric inventory

OAS-M : Overt aggression scale modified

PANSS : Positive and negative syndrome scale

QI : Quotient intellectuel

SAM : S-adénosyl-méthionine

TDAH : Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TNCM : Trouble neurocognitif majeur

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TOP : Trouble oppositionnel avec provocation

TSA : Trouble du spectre autistique

UMD : Unités pour malades difficiles

Bibliographie

1. Larousse É. Définitions : agressivité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/agressivite%C3%A9/1768>
2. Larousse É. Définitions : agressif - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/agressif/1765>
3. Quételet C. Histoire de la folie, de l'antiquité à nos jours. Tallandier; 2014. 435 p.
4. Article 122-1 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029370748/
5. Mauri MC, Cirnigliaro G, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Altamura CA, et al. Aggressiveness and violence in psychiatric patients: a clinical or social paradigm? *CNS Spectr.* oct 2019;24(5):564-73.
6. Ghossoub E, Cherro M, Akil C, Gharzeddine Y. Mental illness and the risk of self- and other-directed aggression: Results from the National Survey on Drug Use and Health. *J Psychiatr Res.* janv 2021;132:161-6.
7. Breuning SE, Ferguson DG, Davidson NA, Poling AD. Effects of thioridazine on the intellectual performance of mentally retarded drug responders and nonresponders. *Arch Gen Psychiatry.* mars 1983;40(3):309-13.
8. Coccaro EF. The Overt Aggression Scale Modified (OAS-M) for clinical trials targeting impulsive aggression and intermittent explosive disorder: Validity, reliability, and correlates. *J Psychiatr Res.* mai 2020;124:50-7.

9. Herrera JN, Sramek JJ, Costa JF, Roy S, Heh CW, Nguyen BN. High potency neuroleptics and violence in schizophrenics. *J Nerv Ment Dis.* sept 1988;176(9):558-61.
10. Lal S, Nair NP. Is levomepromazine a useful drug in treatment-resistant schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand.* mars 1992;85(3):243-5.
11. Ruzić K, Francisković T, Suković Z, Hero ED, Roncević-Grzeta I, Graovac M, et al. Aggressiveness in institutionalised schizophrenic patients and the selection of antipsychotics. *Coll Antropol.* janv 2011;35 Suppl 1:265-9.
12. Buckley PF, Ibrahim ZY, Singer B, Orr B, Donenwirth K, Brar PS. Aggression and schizophrenia: efficacy of risperidone. *J Am Acad Psychiatry Law.* 1997;25(2):173-81.
13. Aleman A, Kahn RS. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2001;11(4):289-93.
14. Li H, Shen Y, Wang G, Shi J, Ma C, Xie S, et al. A 6-week, multicenter, double-blind, double-dummy, chlorpromazine-controlled non-inferiority randomized phase iii trial to evaluate the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL) extended-release (XR) in the treatment of patients with schizophrenia and acute episodes. *Psychiatry Res.* 2018;259:117-24.
15. Beck NC, Greenfield SR, Gotham H, Menditto AA, Stuve P, Hemme CA. Risperidone in the management of violent, treatment-resistant schizophrenics hospitalized in a maximum security forensic facility. *J Am Acad Psychiatry Law.* 1997;25(4):461-8.

16. Steinert T, Hirsch S. Claim of superiority of SGA in the treatment of aggressiveness in schizophrenia is not supported by data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(12):2419-20.
17. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB. Effectiveness of atypical antipsychotic medications in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophr Bull*. 2004;30(1):3-20.
18. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 2008;193(1):37-43.
19. Volavka J, Czobor P, Citrome L, Van Dorn RA. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. *CNS Spectr*. oct 2014;19(5):374-81.
20. Volavka J, Czobor P, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS, et al. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry*. juill 2011;72(7):955-61.
21. Khushu A, Powney MJ. Haloperidol for long-term aggression in psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 2016;11:CD009830.
22. Citrome L, Krakowski M, Greenberg WM, Andrade E, Volavka J. Antiaggressive effect of quetiapine in a patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2001;62(11):901.

23. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB, Van Dorn RA. Reducing violence risk in persons with schizophrenia: olanzapine versus risperidone. *J Clin Psychiatry*. déc 2004;65(12):1666-73.
24. Arango C, Bernardo M. The effect of quetiapine on aggression and hostility in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. juin 2005;20(4):237-41.
25. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. oct 2012;15(9):1351-71.
26. Volavka J, Zito JM, Vitrai J, Czobar P. Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. août 1993;13(4):287-9.
27. Hector RI. The use of clozapine in the treatment of aggressive schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. juin 1998;43(5):466-72.
28. Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, Lee S, Torigoe F, Schulz SC. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1995;23(4):607-11.
29. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2004;24(2):225-8.
30. Bellus SB, Stewart D, Kost PP. Clozapine in aggression. *Psychiatr Serv Wash DC*. févr 1995;46(2):187.
31. Patchan K, Vyas G, Hackman AL, Mackowick M, Richardson CM, Love RC, et al. Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. *Psychiatr Q*. 2018;89(1):157-68.

32. van Dijk DA, Enterman JH. Curious cases--The curious case of a man with schizophrenia and excessive aggression. *Schizophr Bull.* nov 2012;38(6):1128-9.
33. Gobbi G, Debonnel G. What is a recommended treatment for aggression in a patient with schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci JPN.* juill 2003;28(4):320.
34. Spivak B, Mester R, Wittenberg N, Maman Z, Weizman A. Reduction of aggressiveness and impulsiveness during clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol.* oct 1997;20(5):442-6.
35. Chengappa KNR, Vasile J, Levine J, Ulrich R, Baker R, Gopalani A, et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. *Schizophr Res.* 1 janv 2002;53(1-2):1-6.
36. Ratey JJ, Leveroni C, Kilmer D, Gutheil C, Swartz B. The effects of clozapine on severely aggressive psychiatric inpatients in a state hospital. *J Clin Psychiatry.* juin 1993;54(6):219-23.
37. Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 12:43-6.
38. Spivak B, Roitman S, Vered Y, Mester R, Graff E, Talmon Y, et al. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin Neuropharmacol.* août 1998;21(4):245-50.
39. Rabinowitz J, Avnon M, Rosenberg V. Effect of clozapine on physical and verbal aggression. *Schizophr Res.* 15 déc 1996;22(3):249-55.

40. Spivak B, Shabash E, Sheitman B, Weizman A, Mester R. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study. *J Clin Psychiatry*. juill 2003;64(7):755-60.
41. Krakowski MI, Czobor P, Nolan KA. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2008;28(5):485-93.
42. Strous RD, Kupchik M, Roitman S, Schwartz S, Gonen N, Mester R, et al. Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study. *Hum Psychopharmacol*. juin 2006;21(4):235-43.
43. Lindenmayer JP, Kanellopoulou I. Schizophrenia with impulsive and aggressive behaviors. *Psychiatr Clin North Am*. déc 2009;32(4):885-902.
44. Krakowski MI, Czobor P. Depression and impulsivity as pathways to violence: implications for antiaggressive treatment. *Schizophr Bull*. juill 2014;40(4):886-94.
45. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2006;63(6):622-9.
46. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. août 2005;20(5-6):403-8.

47. Mohr P, Knytl P, Voráčková V, Bravermanová A, Melicher T. Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behaviour in psychotic patients. *Int J Clin Pract.* sept 2017;71(9).
48. Arango C, Bombín I, González-Salvador T, García-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* janv 2006;21(1):34-40.
49. Park SC, Oh HS, Tripathi A, Kallivayalil RA, Avasthi A, Grover S, et al. Cannabis use correlates with aggressive behavior and long-acting injectable antipsychotic treatment in Asian patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry.* août 2019;73(6):323-30.
50. Lenardon A, Ahmed M, Harfield KL, Das M. The successful concurrent use of two long-acting depot antipsychotics in a patient with treatment-resistant schizophrenia and history of serious violence: a case report. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr.* avr 2017;25(2):181-4.
51. Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome LL, et al. Aggression and psychopathology in treatment-resistant inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychiatr Res.* janv 2005;39(1):109-15.
52. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv Wash DC.* mars 2004;55(3):290-4.
53. Afaq I, Riaz J, Sedky K, Chung DJ, Vanina Y, el-Mallakh R, et al. Divalproex as a calmative adjunct for aggressive schizophrenic patients. *J Ky Med Assoc.* janv 2002;100(1):17-22.

54. Mazure CM, Druss BG, Cellar JS. Valproate treatment of older psychotic patients with organic mental syndromes and behavioral dyscontrol. *J Am Geriatr Soc.* sept 1992;40(9):914-6.
55. Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2006;26(5):467-73.
56. Citrome L, Shope CB, Nolan KA, Czobor P, Volavka J. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. *Int Clin Psychopharmacol.* nov 2007;22(6):356-62.
57. Eilers R. Antihostility effects of adjunctive divalproex. *Psychiatr Serv Wash DC.* sept 2004;55(9):1068; author reply 1068-1069.
58. Pavlovic ZM. Augmentation of clozapine's antiaggressive properties with lamotrigine in a patient with chronic disorganized schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2008;28(1):119-20.
59. Yassa R, Dupont D. Carbamazepine in the treatment of aggressive behavior in schizophrenic patients: a case report. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* nov 1983;28(7):566-8.
60. Volavka J, Krakowski M. Schizophrenia and violence. *Psychol Med.* août 1989;19(3):559-62.
61. Demily C, Franck N. Gabapentin for ultra resistant schizophrenia with aggressive behavior. *Schizophr Res.* mars 2008;100(1-3):349-50.

62. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, Koponen H, Virkkunen M, Hakola P, et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* mai 1995;91(5):348-51.
63. Karson CN, Weinberger DR, Bigelow L, Wyatt RJ. Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* déc 1982;139(12):1627-8.
64. Cheung P, Schweitzer I, Crowley KC, Yastrubetskaya O, Tuckwell V. Aggressive behaviour and extrapyramidal side effects of neuroleptics in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* déc 1996;11(4):237-40.
65. Newman WJ, McDermott BE. Beta blockers for violence prophylaxis: case reports. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2011;31(6):785-7.
66. Ratey JJ, Morrill R, Oxenkrug G. Use of propranolol for provoked and unprovoked episodes of rage. *Am J Psychiatry.* oct 1983;140(10):1356-7.
67. Beta-adrenergic blockers for aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* avr 1987;144(4):538-9.
68. Sorgi PJ, Ratey JJ, Polakoff S. Beta-adrenergic blockers for the control of aggressive behaviors in patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* juin 1986;143(6):775-6.
69. Caspi N, Modai I, Barak P, Waisbourd A, Zbarsky H, Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: a double-blind crossover randomized study. *Int Clin Psychopharmacol.* mars 2001;16(2):111-5.

70. Post DE. Quetiapine in the successful combination treatment of an assaultive patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Behav Med Wash DC*. 2007;33(1):11-4.
71. Carr CN, Straley CM, Baugh TB. Allopurinol for the Treatment of Refractory Aggression: A Case Series. *Pharmacotherapy*. juin 2017;37(6):748-54.
72. Morand C, Young SN, Ervin FR. Clinical response of aggressive schizophrenics to oral tryptophan. *Biol Psychiatry*. mai 1983;18(5):575-8.
73. Tiihonen J, Hakola P, Paanila J, Turtiainen M. Eltoprazine for aggression in schizophrenia and mental retardation. *Lancet Lond Engl*. 30 janv 1993;341(8840):307.
74. Strous RD, Ritsner MS, Adler S, Ratner Y, Maayan R, Kotler M, et al. Improvement of aggressive behavior and quality of life impairment following S-adenosyl-methionine (SAM-e) augmentation in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2009;19(1):14-22.
75. O'Connor M, Baker HW. Depo-medroxy progesterone acetate as an adjunctive treatment in three aggressive schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):399-403.
76. Cooper AJ, Losztyn S, Russell NC, Cernovsky Z. Medroxyprogesterone acetate, nocturnal penile tumescence, laboratory arousal, and sexual acting out in a male with schizophrenia. *Arch Sex Behav*. août 1990;19(4):361-72.
77. Skoretz P, Tang C. Stimulants for impulsive violence in schizophrenia spectrum disordered women: a case series and brief review. *CNS Spectr*. déc 2016;21(6):445-9.

78. Bozikas VP, Deseri C, Pitsavas S, Karavatos A. Antiaggressive action of combined risperidone and quetiapine in a patient with schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* juill 2003;48(6):426-7.
79. Hotham JE, Simpson PJD, Brooman-White RS, Basu A, Ross CC, Humphreys SA, et al. Augmentation of clozapine with amisulpride: an effective therapeutic strategy for violent treatment-resistant schizophrenia patients in a UK high-security hospital. *CNS Spectr.* oct 2014;19(5):403-10.
80. Tasmim S, Kolla NJ, Dada O, Bani-Fatemi A, De Luca V. Correlation Between Violence and Antipsychotic Dosage in Schizophrenia: A Secondary Analysis of The Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE) Dataset. *Pharmacopsychiatry.* sept 2019;52(5):217-21.
81. Krakowski MI, Kunz M, Czobor P, Volavka J. Long-term high-dose neuroleptic treatment: who gets it and why? *Hosp Community Psychiatry.* juill 1993;44(7):640-4.
82. Appelbaum PS, Jackson AH, Shader RI. Psychiatrists' responses to violence: pharmacologic management of psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry.* mars 1983;140(3):301-4.
83. Yesavage JA. Inpatient violence and the schizophrenic patient: an inverse correlation between danger-related events and neuroleptic levels. *Biol Psychiatry.* nov 1982;17(11):1331-7.
84. Meyer JM. A rational approach to employing high plasma levels of antipsychotics for violence associated with schizophrenia: case vignettes. *CNS Spectr.* oct 2014;19(5):432-8.

85. Morrissette DA, Stahl SM. Treating the violent patient with psychosis or impulsivity utilizing antipsychotic polypharmacy and high-dose monotherapy. *CNS Spectr.* oct 2014;19(5):439-48.
86. Kane JM. The use of higher-dose antipsychotic medication. Comment on the Royal College of Psychiatrists' consensus statement. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* avr 1994;164(4):431-2.
87. Barnes TR, Bridges PK. Disturbed behavior induced by high-dose antipsychotic drugs. *Br Med J.* 26 juill 1980;281(6235):274-5.
88. Keats MM, Mukherjee S. Antiaggressive effect of adjunctive clonazepam in schizophrenia associated with seizure disorder. *J Clin Psychiatry.* mars 1988;49(3):117-8.
89. Dervaux A, Artiges E. Olanzapine for violent schizophrenia and Klinefelter syndrome. *Am J Psychiatry.* mars 2002;159(3):493-4.
90. Volavka J, Citrome L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *Int J Clin Pract.* août 2008;62(8):1237-45.
91. Victoroff J, Coburn K, Reeve A, Sampson S, Shillcutt S. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(4):283-312.
92. Buckley PF, Noffsinger SG, Smith DA, Hrouda DR, Knoll JL. Treatment of the psychotic patient who is violent. *Psychiatr Clin North Am.* mars 2003;26(1):231-72.
93. Brieden T, Ujeyl M, Naber D. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* mai 2002;35(3):83-9.

94. Buckley P, Citrome L, Nichita C, Vitacco M. Psychopharmacology of aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull.* sept 2011;37(5):930-6.
95. Topiwala A, Fazel S. The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert Rev Neurother.* janv 2011;11(1):53-63.
96. Silver H, Kushnir M. Treatment of aggression in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* sept 1998;155(9):1298.
97. Chalasani L, Kant R, Chengappa KN. Clozapine impact on clinical outcomes and aggression in severely ill adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* déc 2001;46(10):965-8.
98. Kranzler H, Roofeh D, Gerbino-Rosen G, Dombrowski C, McMeniman M, DeThomas C, et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* janv 2005;44(1):55-63.
99. McInnis P, Kasinathan J. Combination long-acting injectable (LAI) antipsychotic medication in adolescents with severe psychosis and aggression: a case series. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr.* avr 2019;27(2):160-4.
100. 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 JIDR.* janv 2015;59(1):11-25.
101. Hogg J. The administration of psychotropic and anticonvulsant drugs to children with profound intellectual disability and multiple impairments. *J Intellect Disabil Res JIDR.* déc 1992;36 (Pt 6):473-88.

102. Hellings JA, Zarcone JR, Reese RM, Valdovinos MG, Marquis JG, Fleming KK, et al. A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord.* avr 2006;36(3):401-11.
103. Zarcone JR, Hellings JA, Crandall K, Reese RM, Marquis J, Fleming 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 AJMR.* nov 2001;106(6):525-38.
104. Zarcone JR, Lindauer SE, Morse PS, Crosland KA, Valdovinos MG, McKerchar TL, et al. Effects of risperidone on destructive behavior of persons with developmental disabilities: III. Functional analysis. *Am J Ment Retard AJMR.* juill 2004;109(4):310-21.
105. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL, Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry.* août 2002;159(8):1337-46.
106. LeBlanc JC, Binder CE, Armenteros JL, Aman MG, Wang JS, Hew H, et al. Risperidone reduces aggression in boys with a disruptive behaviour disorder and below average intelligence quotient: analysis of two placebo-controlled randomized trials. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2005;20(5):275-83.
107. Khan BU. Brief report: risperidone for severely disturbed behavior and tardive dyskinesia in developmentally disabled adults. *J Autism Dev Disord.* août 1997;27(4):479-89.
108. Lynch DM, Eliatamby CL, Anderson AA. Pipothiazine palmitate in the management of aggressive mentally handicapped patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 1985;146:525-9.

109. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The effect of milenperone on the aggressive behavior of oligophrenic patients. A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychobiology*. 1985;13(3):101-5.
110. van Hemert JC. Pipamperone (Dipiperon, R3345) in troublesome mental retardates: a double-blind placebo controlled cross-over study with long-term follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. oct 1975;52(4):237-45.
111. Elie R, Langlois Y, Cooper SF, Gravel G, Albert JM. Comparison of SCH-12679 and thioridazine in aggressive mental retardates. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. oct 1980;25(6):484-91.
112. Singh I, Owino WJ. A double-blind comparison of zuclopenthixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped in-patients with associated behavioural disorders. *J Intellect Disabil Res JIDR*. déc 1992;36 (Pt 6):541-9.
113. Izmeth MG, Khan SY, Kumarajeewa DI, Shivanathan S, Veall RM, Wiley YV. Zuclopenthixol decanoate in the management of behavioural disorders in mentally handicapped patients. *Pharmatherapeutica*. 1988;5(4):217-27.
114. Hässler F, Glaser T, Pap AF, Beneke M, Diefenbacher A, Reis O, et al. A double-blind placebo-controlled discontinuation study of zuclopenthixol for the treatment of aggressive disruptive behaviours in adults with mental retardation - secondary parameter analyses. *Pharmacopsychiatry*. nov 2008;41(6):232-9.
115. Hässler F, Glaser T, Reis O. Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behavior in adults with mental retardation--a 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry*. nov 2011;44(7):339-43.

116. Schwarz V, Reis O, Glaser T, Thome J, Hiemke C, Haessler F. Therapeutic drug monitoring of zuclopenthixol in a double-blind placebo-controlled discontinuation study in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviour. *Pharmacopsychiatry*. janv 2014;47(1):29-32.
117. Spivak B, Mozes T, Mester R, Kodelik M, Weizman A. Zuclopenthixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(3):279-84.
118. Hässler F, Dück A, Jung M, Reis O. Treatment of aggressive behavior problems in boys with intellectual disabilities using zuclopenthixol. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. déc 2014;24(10):579-81.
119. Burns ME. Droperidol in the management of hyperactivity, self-mutilation and aggression in mentally handicapped patients. *J Int Med Res*. 1980;8(1):31-3.
120. Read SG, Batchelor DH. Violent and self-injurious behaviour in mentally handicapped patients--psychopharmacological control. *Int Clin Psychopharmacol*. juill 1986;1 Suppl 1:63-74.
121. 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 JIDR*. févr 2008;52(Pt 2):132-40.
122. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z, Bouras N, Cooray S, Deb S, et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2008;371(9606):57-63.

123. Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. A clinical case series of six extremely aggressive youths treated with olanzapine. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. juin 2002;11(3):138-41.
124. 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*. oct 2003;64(10):1258-65.
125. 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 JIDR*. févr 2011;55(2):210-8.
126. Valicenti-McDermott MR, Demb H. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. oct 2006;16(5):549-60.
127. Vyncke J. The treatment of behavior disorders in idiocy and imbecility with clozapine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*. sept 1974;7(5):225-9.
128. Cohen SA, Underwood MT. The use of clozapine in a mentally retarded and aggressive population. *J Clin Psychiatry*. oct 1994;55(10):440-4.
129. Janowsky DS, Barnhill LJ, Shetty M, Davis JM. Minimally effective doses of conventional antipsychotic medications used to treat aggression, self-injurious and destructive behaviors in mentally retarded adults. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2005;25(1):19-25.
130. Janowsky DS, Hu Q, Buneviciute J, Davis JM. Minimum effective and relapse-associated doses of risperidone and olanzapine in aggressive, intellectually disabled adults. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2011;31(2):238-40.

131. Janowsky DS, Barnhill LJ, Khalid AS, Davis JM. Relapse of aggressive and disruptive behavior in mentally retarded adults following antipsychotic drug withdrawal predicts psychotropic drug use a decade later. *J Clin Psychiatry*. août 2006;67(8):1272-7.
132. Bhatara VS, Carrera J. Medications for aggressiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 1994;33(2):282-3.
133. Ruedrich S, Swales TP, Fossaceca C, Toliver J, Rutkowski A. Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review. *J Intellect Disabil Res JIDR*. avr 1999;43 (Pt 2):105-11.
134. Buck OD, Havey P. Combined carbamazepine and lithium therapy for violent behavior. *Am J Psychiatry*. nov 1986;143(11):1487.
135. Janowsky DS, Kraus JE, Barnhill J, Elamir B, Davis JM. Effects of topiramate on aggressive, self-injurious, and disruptive/destructive behaviors in the intellectually disabled: an open-label retrospective study. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2003;23(5):500-4.
136. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. janv 2007;190:27-35.
137. Farinde A. The impact of topiramate (Topamax®) therapy on the development of aggressive and/or agitated behavior. *J Pharm Pract*. déc 2011;24(6):568-70.
138. Amin P, Yeragani VK. Control of aggressive and self-mutilative behavior in a mentally retarded patient with lithium. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. mars 1987;32(2):162-3.

139. Goetzl U, Grunberg F, Berkowitz B. Lithium carbonate in the management of hyperactive aggressive behavior of the mentally retarded. *Compr Psychiatry*. déc 1977;18(6):599-606.
140. Tyrer SP, Walsh A, Edwards DE, Berney TP, Stephens DA. Factors associated with a good response to lithium in aggressive mentally handicapped subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1984;8(4-6):751-5.
141. Dale PG. Lithium therapy in aggressive mentally subnormal patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov 1980;137:469-74.
142. Spreat S, Behar D, Reneski B, Miazzo P. Lithium carbonate for aggression in mentally retarded persons. *Compr Psychiatry*. déc 1989;30(6):505-11.
143. Langee HR. Retrospective study of lithium use for institutionalized mentally retarded individuals with behavior disorders. *Am J Ment Retard AJMR*. janv 1990;94(4):448-52.
144. Worrall EP, Moody JP, Naylor GJ. Lithium in non-manic-depressives: antiaggressive effect and red blood cell lithium values. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mai 1975;126:464-8.
145. Sovner R, Hurley A. The management of chronic behavior disorders in mentally retarded adults with lithium carbonate. *J Nerv Ment Dis*. mars 1981;169(3):191-5.
146. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):43-9.
147. Pary R. Side effects during lithium treatment for psychiatric disorders in adults with mental retardation. *Am J Ment Retard AJMR*. nov 1991;96(3):269-73.
148. Pary RJ. Towards defining adequate lithium trials for individuals with mental retardation and mental illness. *Am J Ment Retard AJMR*. mai 1991;95(6):681-91.

149. Luchins DJ, Dojka D. Lithium and propranolol in aggression and self-injurious behavior in the mentally retarded. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25(3):372-5.
150. de Koning P, Mak M, de Vries MH, Allsopp LF, Stevens RB, Verbruggen R, et al. Eltoprazine in aggressive mentally handicapped patients: a double-blind, placebo- and baseline-controlled multi-centre study. The Eltoprazine Aggression Research Group. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 1994;9(3):187-94.
151. La Malfa G, Bertelli M, Conte M. Fluvoxamine and aggression in mental retardation. *Psychiatr Serv Wash DC.* août 2001;52(8):1105.
152. Davanzo PA, Belin TR, Widawski MH, King BH. Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *Am J Ment Retard AJMR.* mars 1998;102(5):427-37.
153. Campbell JJ, Duffy JD. Sertraline treatment of aggression in a developmentally disabled patient. *J Clin Psychiatry.* mars 1995;56(3):123-4.
154. Hellings JA, Kelley LA, Gabrielli WF, Kilgore E, Shah P. Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *J Clin Psychiatry.* août 1996;57(8):333-6.
155. Luiselli JK, Blew P, Thibadeau S. Therapeutic effects and long-term efficacy of antidepressant medication for persons with developmental disabilities. Behavioral assessment in two cases of treatment-resistant aggression and self-injury. *Behav Modif.* janv 2001;25(1):62-78.
156. Bernstein L. Trazodone treatment of targeted aggression in a mentally retarded man. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(3):348.

157. Patterson BD, Srisopark MM. Severe anorexia and possible psychosis or hypomania after trazodone-tryptophan treatment of aggression. *Lancet Lond Engl.* 6 mai 1989;1(8645):1017.
158. Janowsky DS, Shetty M, Barnhill J, Elamir B, Davis JM. Serotonergic antidepressant effects on aggressive, self-injurious and destructive/disruptive behaviours in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* mars 2005;8(1):37-48.
159. Ratey J, Sovner R, Parks A, Rogentine K. Buspirone treatment of aggression and anxiety in mentally retarded patients: a multiple-baseline, placebo lead-in study. *J Clin Psychiatry.* avr 1991;52(4):159-62.
160. Colella RF, Ratey JJ, Glaser AI. Paramenstrual aggression in mentally retarded adult ameliorated by buspirone. *Int J Psychiatry Med.* 1992;22(4):351-6.
161. Ratey JJ, Sovner R, Mikkelsen E, Chmielinski HE. Buspirone therapy for maladaptive behavior and anxiety in developmentally disabled persons. *J Clin Psychiatry.* oct 1989;50(10):382-4.
162. Verhoeven WM, Tuinier S. The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *J Intellect Disabil Res JIDR.* déc 1996;40 (Pt 6):502-8.
163. Polakoff SA, Sorgi PJ, Ratey JJ. The treatment of impulsive and aggressive behavior with nadolol. *J Clin Psychopharmacol.* avr 1986;6(2):125-6.

164. Kuperman S, Stewart MA. Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. Open study reveals potentially favorable outcome. *Psychosomatics*. juin 1987;28(6):315-9.
165. Ward F, Tharian P, Roy M, Deb S, Unwin GL. Efficacy of beta blockers in the management of problem behaviours in people with intellectual disabilities: a systematic review. *Res Dev Disabil*. déc 2013;34(12):4293-303.
166. Freinhar JP. Clonazepam treatment of a mentally retarded woman. *Am J Psychiatry*. déc 1985;142(12):1513.
167. Hasan AM, Bernstein MB, Marchesi G, Lesser E, Russ M, Rifkin A, et al. Methadone hydrochloride to prevent impulsive behavior in mental retardation: a case report. *J Clin Psychiatry*. déc 2006;67(12):2032-3.
168. Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*. mars 2016;29(2):103-25.
169. 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):265-72.
170. Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive behaviour in adults with intellectual disability: defining the role of drug treatment. *CNS Drugs*. nov 2009;23(11):903-13.
171. Tsiouris JA. Pharmacotherapy for aggressive behaviours in persons with intellectual disabilities: treatment or mistreatment? *J Intellect Disabil Res JIDR*. 1 janv 2010;54(1):1-16.
172. Antonacci DJ, Manuel C, Davis E. Diagnosis and treatment of aggression in individuals with developmental disabilities. *Psychiatr Q*. sept 2008;79(3):225-47.

173. Friedman NDB, Shedlack KJ. Assessment and management of patients with intellectual disabilities by psychiatric consultants. *Psychosomatics*. juin 2011;52(3):210-7.
174. Willner P. The neurobiology of aggression: implications for the pharmacotherapy of aggressive challenging behaviour by people with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res JIDR*. janv 2015;59(1):82-92.
175. Stewart JT, Myers WC, Burket RC, Lyles WB. A review of the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 1990;29(2):269-77.
176. Matson JL, Bamburg JW, Mayville EA, Pinkston J, Bielecki J, Kuhn D, et al. Psychopharmacology and mental retardation: a 10 year review (1990-1999). *Res Dev Disabil*. août 2000;21(4):263-96.
177. Lacy B. Treatment of aggression in patients with mental retardation. *Am Fam Physician*. 1 mars 2007;75(5):622, 624.
178. Lapierre YD, Reesal R. Pharmacologic management of aggressivity and self-mutilation in the mentally retarded. *Psychiatr Clin North Am*. déc 1986;9(4):745-54.
179. Deutsch SI. Managing behavior in mentally retarded residential populations. *Hosp Community Psychiatry*. mars 1986;37(3):221-2.
180. Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, Mullett JE, Kohn A, Posey DJ, et al. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacology (Berl)*. juill 2011;216(1):85-90.
181. Cohen IL, Tsiouris JA, Pfadt A. Effects of long-acting propranolol on agonistic and stereotyped behaviors in a man with pervasive developmental disorder and fragile X

- syndrome: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* déc 1991;11(6):398-9.
182. Eckert EM, Dominick KC, Pedapati EV, Wink LK, Shaffer RC, Andrews H, et al. Pharmacologic Interventions for Irritability, Aggression, Agitation and Self-Injurious Behavior in Fragile X Syndrome: An Initial Cross-Sectional Analysis. *J Autism Dev Disord.* nov 2019;49(11):4595-602.
183. Gupta BK, Fish DN, Yerevanian BI. Carbamazepine for intermittent explosive disorder in a Prader-Willi syndrome patient. *J Clin Psychiatry.* oct 1987;48(10):423.
184. Singh D, Kadakia N, Pinkhasov A. Significant reduction of aggression with guanfacine extended release in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* mai 2015;25(4):376-7.
185. Akça ÖF, Yılmaz S. Aripiprazole in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder and Aggressive Behaviors in a Child With Prader Willi Syndrome: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2016;36(5):526-8.
186. Araki S, Ohji T, Shiota N, Dobashi K, Shimono M, Shirahata A. Successful risperidone treatment for behavioral disturbances in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* févr 2010;52(1):e1-3.
187. Tu JB, Hartridge C, Izawa J. Psychopharmacogenetic aspects of Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 1992;31(6):1137-40.
188. Niederhofer H. Efficacy of risperidone treatment in Smith-Magenis syndrome (del 17 pll. 2). *Psychiatr Danub.* sept 2007;19(3):189-92.

189. Hier DB, Ahluwalie S, Melyn M, Hoganson GE. Estrogens control aggressive behavior in some patients with Sanfilippo syndrome. *Neurol Res.* sept 1999;21(6):611-2.
190. Reeve A, Shulman SA, Zimmerman AW, Cassidy SB. Methylphenidate therapy for aggression in a man with ring 22 chromosome. Report and literature review. *Arch Neurol.* janv 1985;42(1):69-72.
191. Gedye A. Buspirone alone or with serotonergic diet reduced aggression in a developmentally disabled adult. *Biol Psychiatry.* 1 juill 1991;30(1):88-91.
192. Bober D, Robin M, Star JE. Olanzapine in Rett's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* août 2005;44(8):726-7.
193. Andrasik F, Ollendick TH, Turner SM, Hughes JR. Pharmacological treatment of aggressive behavior and emesis in the Cornelia de Lange Syndrome. *J Nerv Ment Dis.* déc 1979;167(12):764-6.
194. O'Neil M, Page N, Adkins WN, Eichelman B. Tryptophan-trazodone treatment of aggressive behaviour. *Lancet Lond Engl.* 11 oct 1986;2(8511):859-60.
195. Sourial N, Fenton F. Testosterone treatment of an XXYY male presenting with aggression: a case report. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* déc 1988;33(9):846-50.
196. Pasini A, D'Agati E, Casarelli L, Curatolo P. Dose-dependent effect of risperidone treatment in a case of 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev.* mai 2010;32(5):425-7.
197. Novaes CM, Pondé MP, Freire ACC. Control of psychomotor agitation and aggressive behavior in patients with autistic disorder: a retrospective chart review. *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2008;66(3B):646-51.

198. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1998;55(7):633-41.
199. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. nov 2004;114(5):e634-641.
200. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord*. juin 1997;27(3):313-23.
201. Demb HB. Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1996;6(1):79-80.
202. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry*. juill 2005;162(7):1361-9.
203. Carroll D, Hallett V, McDougle CJ, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, et al. Examination of aggression and self-injury in children with autism spectrum disorders and serious behavioral problems. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. janv 2014;23(1):57-72.
204. Levine SZ, Kodesh A, Goldberg Y, Reichenberg A, Furukawa TA, Klevzon A, et al. Initial severity and efficacy of risperidone in autism: Results from the RUPP trial. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. févr 2016;32:16-20.
205. Nuntamool N, Ngamsamut N, Vanwong N, Puangpetch A, Chamnanphon M, Hongkaew Y, et al. Pharmacogenomics and Efficacy of Risperidone Long-Term Treatment in Thai

- Autistic Children and Adolescents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* oct 2017;121(4):316-24.
206. Stigler KA, Erickson CA, Mullett JE, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* févr 2010;20(1):75-8.
207. Taskiran S, Coffey BJ. Unremitting impulsive aggression in a child with childhood onset schizophrenia and pervasive development disorder-not otherwise specified: the role of stimulants, atypical antipsychotics and mood stabilizers. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* juin 2013;23(5):363-6.
208. Aman MG, Kasper W, Manos G, Mathew S, Marcus R, Owen R, et al. Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* oct 2010;20(5):415-22.
209. Deb S, Farmah BK, Arshad E, Deb T, Roy M, Unwin GL. The effectiveness of aripiprazole in the management of problem behaviour in people with intellectual disabilities, developmental disabilities and/or autistic spectrum disorder--a systematic review. *Res Dev Disabil.* mars 2014;35(3):711-25.
210. McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* août 2002;41(8):921-7.
211. Duggal HS. Ziprasidone for maladaptive behavior and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2007;17(2):261-3.

212. Millard PH, McLaren JL, Coffey DBJ. Lurasidone treatment in a child with autism spectrum disorder with irritability and aggression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* août 2014;24(6):354-6.
213. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin Neuropharmacol.* déc 2011;34(6):216-9.
214. Chen NC, Bedair HS, McKay B, Bowers MB, Mazure C. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry.* juin 2001;62(6):479-80.
215. Lambrey S, Falissard B, Martin-Barrero M, Bonnefoy C, Quilici G, Rosier A, et al. Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* févr 2010;20(1):79-80.
216. Gobbi G, Pulvirenti L. Long-term treatment with clozapine in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behaviour. *J Psychiatry Neurosci JPN.* sept 2001;26(4):340-1.
217. Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, et al. Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2018;38(6):577-81.
218. Reinblatt SP, Abanilla PK, Jummani R, Coffey B. Loxapine treatment in an autistic child with aggressive behavior: therapeutic challenges. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* oct 2006;16(5):639-43.

219. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* août 2005;15(4):682-92.
220. Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* août 2002;23(4):225-30.
221. Allison DB, Basile VC, MacDonald RB. Brief report: comparative effects of antecedent exercise and lorazepam on the aggressive behavior of an autistic man. *J Autism Dev Disord.* mars 1991;21(1):89-94.
222. Marshall BL, Napolitano DA, McAdam DB, Dunleavy III JJ, Tessing JL, Varrell J. Venlafaxine and increased aggression in a female with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 2003;42(4):383-4.
223. McDougale CJ, Price LH, Volkmar FR, Goodman WK, Ward-O'Brien D, Nielsen J, et al. Clomipramine in autism: preliminary evidence of efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juill 1992;31(4):746-50.
224. Luiselli JK, Blew P, Keane J, Thibadeau S, Holzman T. Pharmacotherapy for severe aggression in a child with autism: « open label » evaluation of multiple medications on response frequency and intensity of behavioral intervention. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* déc 2000;31(3-4):219-30.
225. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougale CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11(3):267-77.

226. Buck OD. Sertraline for reduction of violent behavior. *Am J Psychiatry*. juin 1995;152(6):953.
227. McDougle CJ, Brodtkin ES, Naylor ST, Carlson DC, Cohen DJ, Price LH. Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol*. févr 1998;18(1):62-6.
228. Brahm NC, Fast GA, Brown RC. Buspirone for autistic disorder in a woman with an intellectual disability. *Ann Pharmacother*. janv 2008;42(1):131-7.
229. Hillbrand M, Scott K. The use of buspirone with aggressive behavior. *J Autism Dev Disord*. déc 1995;25(6):663-4.
230. Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J. A prospective, open-label trial of galantamine in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. oct 2006;16(5):621-9.
231. Campbell M, Perry R, Polonsky BB, Deutsch SI, Palij M, Lukashok D. An open study of fenfluramine in hospitalized young autistic children. *J Autism Dev Disord*. déc 1986;16(4):495-506.
232. Sagar-Ouriaghli I, Lievesley K, Santosh PJ. Propranolol for treating emotional, behavioural, autonomic dysregulation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2018;32(6):641-53.
233. Propper L. Managing disruptive behaviour in autism-spectrum disorder with guanfacine. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2018;43(5):359-60.
234. Koshes RJ, Rock NL. Use of clonidine for behavioral control in an adult patient with autism. *Am J Psychiatry*. nov 1994;151(11):1714.

235. Ming X, Gordon E, Kang N, Wagner GC. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev.* août 2008;30(7):454-60.
236. McCracken JT, Martin W. Clonidine side effect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* févr 1997;36(2):160-1.
237. Rossi PG, Posar A, Parmeggiani A, Pipitone E, D'Agata M. Niaprazine in the treatment of autistic disorder. *J Child Neurol.* août 1999;14(8):547-50.
238. Thibaut F, Kuhn JM, Colonna L. A possible antiaggressive effect of cyproterone acetate. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 1991;159:298-9.
239. Panksepp J, Lensing P. Brief report: a synopsis of an open-trial of naltrexone treatment of autism with four children. *J Autism Dev Disord.* juin 1991;21(2):243-9.
240. Stutzman D, Dopheide J. Acetylcysteine for treatment of autism spectrum disorder symptoms. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 nov 2015;72(22):1956-9.
241. Van Schalkwyk GI, Lewis AS, Qayyum Z, Koslosky K, Picciotto MR, Volkmar FR. Reduction of Aggressive Episodes After Repeated Transdermal Nicotine Administration in a Hospitalized Adolescent with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* sept 2015;45(9):3061-6.
242. Anagnostou E. Clinical trials in autism spectrum disorder: evidence, challenges and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):119-25.
243. Connor DF, Steingard RJ. A clinical approach to the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 20 sept 1996;794:290-307.

244. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest.* janv 2008;118(1):6-14.
245. 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):867-74.
246. Aman MG. Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *Semin Pediatr Neurol.* sept 2004;11(3):225-8.
247. Robb AS. Managing irritability and aggression in autism spectrum disorders in children and adolescents. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(3):258-64.
248. Stigler KA. Psychopharmacologic management of serious behavioral disturbance in ASD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* janv 2014;23(1):73-82.
249. Stigler KA, McDougle CJ. Pharmacotherapy of irritability in pervasive developmental disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* oct 2008;17(4):739-52, vii-viii.
250. Chez MG, Memon S, Hung PC. Neurologic treatment strategies in autism: an overview of medical intervention strategies. *Semin Pediatr Neurol.* sept 2004;11(3):229-35.
251. Mohiuddin S, Ghaziuddin M. Psychopharmacology of autism spectrum disorders: a selective review. *Autism Int J Res Pract.* nov 2013;17(6):645-54.
252. Sung M, Fung DSS, Cai Y, Ooi YP. Pharmacological management in children and adolescents with pervasive developmental disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* mai 2010;44(5):410-28.

253. Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2008;18(2):157-78.
254. Arnold LE, Wender PH, McCloskey K, Snyder SH. Levoamphetamine and dextroamphetamine: comparative efficacy in the hyperkinetic syndrome. Assessment by target symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1972;27(6):816-22.
255. Amery B, Minichiello MD, Brown GL. Aggression in hyperactive boys: response to d-amphetamine. *J Am Acad Child Psychiatry.* mai 1984;23(3):291-4.
256. Winsberg BG, Press M, Bialer I, Kupietz S. Dextroamphetamine and methylphenidate in the treatment of hyperactive-aggressive children. *Pediatrics.* févr 1974;53(2):236-41.
257. Blader JC, Pliszka SR, Kafantaris V, Foley CA, Crowell JA, Carlson GA, et al. Callous-unemotional traits, proactive aggression, and treatment outcomes of aggressive children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* déc 2013;52(12):1281-93.
258. Klorman R, Brumaghim JT, Salzman LF, Strauss J, Borgstedt AD, McBride MC, et al. Effects of methylphenidate on attention-deficit hyperactivity disorder with and without aggressive/noncompliant features. *J Abnorm Psychol.* nov 1988;97(4):413-22.
259. Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, Sprafkin J, Paolicelli L. Methylphenidate in aggressive-hyperactive boys: I. Effects on peer aggression in public school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* sept 1990;29(5):710-8.
260. Sinzig J, Döpfner M, Lehmkuhl G, German Methylphenidate Study Group, Uebel H, Schmeck K, et al. Long-acting methylphenidate has an effect on aggressive behavior in

- children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* août 2007;17(4):421-32.
261. Hinshaw SP, Henker B, Whalen CK, Erhardt D, Dunnington RE. Aggressive, prosocial, and nonsocial behavior in hyperactive boys: dose effects of methylphenidate in naturalistic settings. *J Consult Clin Psychol.* oct 1989;57(5):636-43.
262. Ullmann RK, Sleator EK. Attention deficit disorder children with or without hyperactivity. Which behaviors are helped by stimulants? *Clin Pediatr (Phila).* oct 1985;24(10):547-51.
263. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. The response of aggressive and nonaggressive ADHD children to two doses of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 1989;28(6):873-81.
264. Bukstein OG, Kolko DJ. Effects of methylphenidate on aggressive urban children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Psychol.* oct 1998;27(3):340-51.
265. Gorman EB, Klorman R, Thatcher JE, Borgstedt AD. Effects of methylphenidate on subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juill 2006;45(7):808-16.
266. Sugimoto A, Suzuki Y, Endo T, Matsumoto K, Sugiyama T, Someya T. Efficacy of atomoxetine for symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with a history of child abuse. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2015;25(3):269-71.
267. Arnold LE, Kirilcuk V, Corson SA, Corson EO. Levoamphetamine and dextroamphetamine: differential effect on aggression and hyperkinesis in children and dogs. *Am J Psychiatry.* févr 1973;130(2):165-70.

268. Matier K, Halperin JM, Sharma V, Newcorn JH, Sathaye N. Methylphenidate response in aggressive and nonaggressive ADHD children: distinctions on laboratory measures of symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mars 1992;31(2):219-25.
269. Murphy DA, Pelham WE, Lang AR. Aggression in boys with attention deficit-hyperactivity disorder: methylphenidate effects on naturalistically observed aggression, response to provocation, and social information processing. *J Abnorm Child Psychol.* oct 1992;20(5):451-66.
270. Pelham WE, Milich R, Cummings EM, Murphy DA, Schaughency EA, Greiner AR. Effects of background anger, provocation, and methylphenidate on emotional arousal and aggressive responding in attention-deficit hyperactivity disorder boys with and without concurrent aggressiveness. *J Abnorm Child Psychol.* août 1991;19(4):407-26.
271. Hinshaw SP, Buhrmester D, Heller T. Anger control in response to verbal provocation: effects of stimulant medication for boys with ADHD. *J Abnorm Child Psychol.* août 1989;17(4):393-407.
272. Casat CD, Pearson DA, Van Davelaar MJ, Cherek DR. Methylphenidate effects on a laboratory aggression measure in children with ADHD. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(2):353-6.
273. King S, Waschbusch DA, Pelham WE, Frankland BW, Corkum PV, Jacques S. Subtypes of aggression in children with attention deficit hyperactivity disorder: medication effects and comparison with typical children. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53.* sept 2009;38(5):619-29.

274. Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2007;46(5):558-65.
275. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD, Arnold LE, Molina BSG, McNamara NK, et al. What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. janv 2014;53(1):47-60.e1.
276. Gadow KD, Brown NV, Arnold LE, Buchan-Page KA, Bukstein OG, Butter E, et al. Severely Aggressive Children Receiving Stimulant Medication Versus Stimulant and Risperidone: 12-Month Follow-Up of the TOSCA Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(6):469-78.
277. Barterian JA, Arnold LE, Brown NV, Farmer CA, Williams C, Findling RL, et al. Clinical Implications From the Treatment of Severe Childhood Aggression (TOSCA) Study: A Re-Analysis and Integration of Findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. déc 2017;56(12):1026-33.
278. Findling RL, Townsend L, Brown NV, Arnold LE, Gadow KD, Kolko DJ, et al. The Treatment of Severe Childhood Aggression Study: 12 Weeks of Extended, Blinded Treatment in Clinical Responders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(1):52-65.
279. Holzer B, Lopes V, Lehman R. Combination use of atomoxetine hydrochloride and olanzapine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid disruptive behavior disorder in children and adolescents 10-18 years of age. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2013;23(6):415-8.

280. Alexandris A, Lundell FW. Effect of thioridazine, amphetamine and placebo on the hyperkinetic syndrome and cognitive area in mentally deficient children. *Can Med Assoc J.* 13 janv 1968;98(2):92-6.
281. Kumar T, Kathpal A, Demer J. Clozapine for treatment of aggression in non-psychotic adolescents. *Asian J Psychiatry.* août 2016;22:102-4.
282. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* août 2003;42(8):886-94.
283. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszka SR, Kafantaris V. Adjunctive divalproex versus placebo for children with ADHD and aggression refractory to stimulant monotherapy. *Am J Psychiatry.* déc 2009;166(12):1392-401.
284. Yepes LE, Balka EB, Winsberg BG, Bialer I. Amitriptyline and methylphenidate treatment of behaviorally disordered children. *J Child Psychol Psychiatry.* janv 1977;18(1):39-52.
285. Winsberg BG, Bialer I, Kupietz S, Tobias J. Effects of imipramine and dextroamphetamine on behavior of neuropsychiatrically impaired children. *Am J Psychiatry.* mai 1972;128(11):1425-31.
286. Zepf FD, Holtmann M, Stadler C, Demisch L, Schmitt M, Wöckel L, et al. Diminished serotonergic functioning in hostile children with ADHD: tryptophan depletion increases behavioural inhibition. *Pharmacopsychiatry.* mars 2008;41(2):60-5.
287. Rucklidge JJ, Eggleston MJF, Johnstone JM, Darling K, Frampton CM. Vitamin-mineral treatment improves aggression and emotional regulation in children with ADHD: a fully

- blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(3):232-46.
288. Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mars 2002;41(3):253-61.
289. Steiner H, Karnik NS. Integrated treatment of aggression in the context of ADHD in children refractory to stimulant monotherapy: a window into the future of child psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. déc 2009;166(12):1315-7.
290. King S, Waschbusch DA. Aggression in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. oct 2010;10(10):1581-94.
291. Patel BD, Barzman DH. Pharmacology and pharmacogenetics of pediatric ADHD with associated aggression: a review. *Psychiatr Q*. déc 2013;84(4):407-15.
292. Polzer J, Bangs ME, Zhang S, Dellva MA, Tauscher-Wisniewski S, Acharya N, et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2007;61(5):713-9.
293. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. janv 2000;39(1):15-25.
294. Kaplan SL, Busner J, Kupietz S, Wassermann E, Segal B. Effects of methylphenidate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADDH: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. sept 1990;29(5):719-23.

295. Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, Sprafkin J, Schneider J. Methylphenidate in children with oppositional defiant disorder and both comorbid chronic multiple tic disorder and ADHD. *J Child Neurol.* sept 2008;23(9):981-90.
296. Gadow KD, Arnold LE, Molina BSG, Findling RL, Bukstein OG, Brown NV, et al. Risperidone added to parent training and stimulant medication: effects on attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder, and peer aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* sept 2014;53(9):948-959.e1.
297. Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine addition in methylphenidate treatment-resistant adolescents with comorbid ADHD, conduct/oppositional-defiant disorder, and aggression: a prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* juin 2007;17(3):334-47.
298. Elbe D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Managing ADHD and disruptive behaviour disorders with combination psychostimulant and antipsychotic treatment. *J Psychiatry Neurosci JPN.* mai 2014;39(3):E32-33.
299. Quiason N, Ward D, Kitchen T. Buspirone for aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 1991;30(6):1026.
300. Poyurovsky M, Halperin E, Enoch D, Shneidman M, Weizman A. Fluvoxamine treatment of compulsivity, impulsivity, and aggression. *Am J Psychiatry.* nov 1995;152(11):1688-9.
301. Gaudino MP, Smith MJ, Matthews DT. Use of oxcarbazepine for treatment-resistant aggression. *Psychiatr Serv Wash DC.* août 2003;54(8):1166-7.

302. Blader JC, Pliszka SR, Jensen PS, Schooler NR, Kafantaris V. Stimulant-responsive and stimulant-refractory aggressive behavior among children with ADHD. *Pediatrics*. oct 2010;126(4):e796-806.
303. Turgay A. Treatment of comorbidity in conduct disorder with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Essent Psychopharmacol*. 2005;6(5):277-90.
304. Gorman DA, Gardner DM, Murphy AL, Feldman M, Bélanger SA, Steele MM, et al. Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. févr 2015;60(2):62-76.
305. Greenhill LL, Solomon M, Pleak R, Ambrosini P. Molindone hydrochloride treatment of hospitalized children with conduct disorder. *J Clin Psychiatry*. août 1985;46(8 Pt 2):20-5.
306. Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M. Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. avr 2008;18(2):140-56.
307. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 2006;45(7):792-800.
308. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. A 26-week open-label study of quetiapine in children with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. févr 2007;17(1):1-9.

309. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. avr 2000;39(4):509-16.
310. Kuperman S, Calarge C, Kolar A, Holman T, Barnett M, Perry P. An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. nov 2011;23(4):270-6.
311. Teixeira EH, Celeri EV, Jacintho ACA, Dalgalarondo P. Clozapine in severe conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. févr 2013;23(1):44-8.
312. Campbell M, Adams PB, Small AM, Kafantaris V, Silva RR, Shell J, et al. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. avr 1995;34(4):445-53.
313. Rifkin A, Karajgi B, Dicker R, Perl E, Boppana V, Hasan N, et al. Lithium treatment of conduct disorders in adolescents. *Am J Psychiatry*. avr 1997;154(4):554-5.
314. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Campbell M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2000;57(7):649-54.
315. Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings SJ, Perry R, Bennett WG, et al. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1984;41(7):650-6.
316. Malone RP, Luebbert J, Pena-Ariet M, Biesecker K, Delaney MA. The Overt Aggression Scale in a study of lithium in aggressive conduct disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1994;30(2):215-8.

317. Campbell M, Kafantaris V, Cueva JE. An update on the use of lithium carbonate in aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(1):93-102.
318. Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R, Campbell M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 1996;35(4):480-90.
319. Kafantaris V, Campbell M, Padron-Gayol MV, Small AM, Locascio JJ, Rosenberg CR. Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorder children: an open pilot study. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(2):193-9.
320. Steiner H, Petersen ML, Saxena K, Ford S, Matthews Z. Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry.* oct 2003;64(10):1183-91.
321. Khanzode LA, Saxena K, Kraemer H, Chang K, Steiner H. Efficacy profiles of psychopharmacology: divalproex sodium in conduct disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2006;37(1):55-64.
322. Saxena K, Mora L, Torres E, Hall R, Delizonna L, Torres A, et al. Divalproex sodium-ER in outpatients with disruptive behavior disorders: a three month open label study. *Child Psychiatry Hum Dev.* juin 2010;41(3):274-84.
323. Padhy R, Saxena K, Remsing L, Huemer J, Plattner B, Steiner H. Symptomatic response to divalproex in subtypes of conduct disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* oct 2011;42(5):584-93.

324. Fras I. Trazodone and violence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mai 1987;26(3):453.
325. Zubieta JK, Alessi NE. Acute and chronic administration of trazodone in the treatment of disruptive behavior disorders in children. *J Clin Psychopharmacol.* oct 1992;12(5):346-51.
326. Klein RG, Abikoff H, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollack S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1997;54(12):1073-80.
327. Kempf JP, DeVane CL, Levin GM, Jarecke R, Miller RL. Treatment of aggressive children with clonidine: results of an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mai 1993;32(3):577-81.
328. Klorman R, Brumaghim JT, Fitzpatrick PA, Borgstedt AD, Strauss J. Clinical and cognitive effects of methylphenidate on children with attention deficit disorder as a function of aggression/oppositionality and age. *J Abnorm Psychol.* mai 1994;103(2):206-21.
329. Masi G, Manfredi A, Nieri G, Muratori P, Pfanner C, Milone A. A Naturalistic Comparison of Methylphenidate and Risperidone Monotherapy in Drug-Naive Youth With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbid With Oppositional Defiant Disorder and Aggression. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2017;37(5):590-4.
330. Sanchez LE, Armenteros JL, Small AM, Campbell M, Adams PB. Placebo response in aggressive children with conduct disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1994;30(2):209-13.

331. Khan S, Down J, Aouira N, Bor W, Haywood A, Littlewood R, et al. Current pharmacotherapy options for conduct disorders in adolescents and children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(5):571-83.
332. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 sept 2012;(9):CD008559.
333. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev.* 09 2017;8:CD008559.
334. Balia C, Carucci S, Coghill D, Zuddas A. The pharmacological treatment of aggression in children and adolescents with conduct disorder. Do callous-unemotional traits modulate the efficacy of medication? *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;91:218-38.
335. Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock CA, Grossman R, Siever LJ, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* mars 2001;62(3):199-203.
336. Simeon D, Baker B, Chaplin W, Braun A, Hollander E. An open-label trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder. *CNS Spectr.* juin 2007;12(6):439-43.
337. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry.* mai 2002;63(5):442-6.

338. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. mars 2005;162(3):621-4.
339. Pavlovic ZM. Lamotrigine for the treatment of impulsive aggression and affective symptoms in a patient with borderline personality disorder comorbid with body dysmorphic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(1):121-2.
340. Leiberich P, Nickel MK, Tritt K, Pedrosa Gil F. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2008;22(7):805-8.
341. Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mai 2005;19(3):287-91.
342. Nickel M. Topiramate reduced aggression in female patients with borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2007;257(7):432-3.
343. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. nov 2004;65(11):1515-9.
344. Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Mühlbacher M, Tritt K, et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2005;57(5):495-9.

345. Nickel MK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* mars 2008;23(2):115-7.
346. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* juill 2004;65(7):903-7.
347. Linehan MM, McDavid JD, Brown MZ, Sayrs JHR, Gallop RJ. Olanzapine plus dialectical behavior therapy for women with high irritability who meet criteria for borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry.* juin 2008;69(6):999-1005.
348. Jariani M, Saaki M, Nazari H, Birjandi M. The effect of Olanzapine and Sertraline on personality disorder in patients with methadone maintenance therapy. *Psychiatr Danub.* déc 2010;22(4):544-7.
349. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa Gil F, Bachler E, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* mai 2006;163(5):833-8.
350. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry.* mars 2002;63(3):241-4.
351. Aguglia A, Mineo L, Rodolico A, Signorelli MS, Aguglia E. Asenapine in the management of impulsivity and aggressiveness in bipolar disorder and comorbid borderline personality disorder: an open-label uncontrolled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018;33(3):121-30.

352. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: A pilot study. *J Clin Psychiatry*. juill 2006;67(7):1042-6.
353. Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O, et al. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2008;28(2):147-55.
354. Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 janv 2007;31(1):158-63.
355. Chengappa KN, Ebeling T, Kang JS, Levine J, Parepally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. juill 1999;60(7):477-84.
356. Soloff PH, Kelly TM, Strotmeyer SJ, Malone KM, Mann JJ. Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 15 juill 2003;119(1-2):11-24.
357. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vielma W, et al. Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. déc 2007;35(6):387-92.
358. Panter BM. Lithium in the treatment of a child abuser. *Am J Psychiatry*. déc 1977;134(12):1436-7.

359. Zanarini MC, Frankenburg FR. omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry*. janv 2003;160(1):167-9.
360. Raj YP. Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. juin 2004;6(3):225-31.
361. Goodman M, New A. Impulsive aggression in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. févr 2000;2(1):56-61.
362. Látalová K, Prasko J. Aggression in borderline personality disorder. *Psychiatr Q*. sept 2010;81(3):239-51.
363. Stringer AY, Josef NC. Methylphenidate in the treatment of aggression in two patients with antisocial personality disorder. *Am J Psychiatry*. oct 1983;140(10):1365-6.
364. Hirose S. Effective treatment of aggression and impulsivity in antisocial personality disorder with risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci*. avr 2001;55(2):161-2.
365. Shader RI, Jackson AH, Dodes LM. The antiaggressive effects of lithium in man. *Psychopharmacologia*. 1974;40(1):17-24.
366. Frecska E. Ayahuasca versus violence--a case report. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakologiai Egyesulet Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol*. mai 2008;10(2):103-6.
367. Brown D, Larkin F, Sengupta S, Romero-Ureclay JL, Ross CC, Gupta N, et al. Clozapine: an effective treatment for seriously violent and psychopathic men with antisocial personality disorder in a UK high-security hospital. *CNS Spectr*. oct 2014;19(5):391-402.

368. Walker C, Thomas J, Allen TS. Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine. *Int J Offender Ther Comp Criminol.* oct 2003;47(5):556-67.
369. Gowin JL, Green CE, Alcorn JL, Swann AC, Moeller FG, Lane SD. Chronic tiagabine administration and aggressive responding in individuals with a history of substance abuse and antisocial behavior. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juill 2012;26(7):982-93.
370. Khalifa N, Duggan C, Stoffers J, Huband N, Völlm BA, Ferriter M, et al. Pharmacological interventions for antisocial personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 août 2010;(8):CD007667.
371. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1997;54(12):1081-8.
372. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Jiménez M, et al. Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatr Genet.* févr 2010;20(1):25-30.
373. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry.* déc 1998;59(12):676-80.
374. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL. Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 1 oct 1997;42(7):546-52.
375. Yatham LN, Steiner M. Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review. *Life Sci.* 1993;53(6):447-63.
376. da Cunha-Bang S, Knudsen GM. The Modulatory Role of Serotonin on Human Impulsive Aggression. *Biol Psychiatry.* 1 oct 2021;90(7):447-57.

377. Reist C, Nakamura K, Sagart E, Sokolski KN, Fujimoto KA. Impulsive aggressive behavior: open-label treatment with citalopram. *J Clin Psychiatry*. janv 2003;64(1):81-5.
378. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2003;28(6):1186-97.
379. Phan KL, Lee R, Coccaro EF. Personality predictors of antiaggressive response to fluoxetine: inverse association with neuroticism and harm avoidance. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 2011;26(5):278-83.
380. Frye MA, Eudicone J, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, Carlson BX. Aripiprazole efficacy in irritability and disruptive-aggressive symptoms: young mania rating scale line analysis from two, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2008;28(2):243-5.
381. Buckley PF, Paulsson B, Brecher M. Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: efficacy of quetiapine. *J Affect Disord*. 2007;100 Suppl 1:S33-43.
382. Hoffman DA. Tiagabine for rage, aggression, and anxiety. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(2):252.
383. Biancosino B, Facchi A, Marmai L, Grassi L. Gabapentin treatment of impulsive-aggressive behaviour. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. juin 2002;47(5):483-4.
384. Fras I, Major LF. Clinical experience with risperidone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 1995;34(7):833.

385. Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1998;8(1):49-59.
386. West AE, Weinstein SM, Celio CI, Henry D, Pavuluri MN. Co-morbid disruptive behavior disorder and aggression predict functional outcomes and differential response to risperidone versus divalproex in pharmacotherapy for pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2011;21(6):545-53.
387. Saxena K, Chang K, Steiner H. Treatment of aggression with risperidone in children and adolescents with bipolar disorder: a case series. *Bipolar Disord.* août 2006;8(4):405-10.
388. Ercan ES, Ardiç UA, Kandulu R, Yektas C. Zuclophenthixol acetate treatment in children with bipolar disorder and severe aggression. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2011;31(3):397-8.
389. Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM. The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalproex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2006;16(6):665-70.
390. MacMillan CM, Korndörfer SR, Rao S, Fleisher CA, Mezzacappa E, Gonzalez-Heydrich J. A comparison of divalproex and oxcarbazepine in aggressive youth with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract.* juill 2006;12(4):214-22.
391. DelBello MP, Adler C, Strakowski SM. Divalproex for the treatment of aggression associated with adolescent mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(2):325-8.

392. Saxena K, Howe M, Simeonova D, Steiner H, Chang K. Divalproex sodium reduces overall aggression in youth at high risk for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* juin 2006;16(3):252-9.
393. Barzman DH, McConville BJ, Masterson B, McElroy S, Sethuraman G, Moore K, et al. Impulsive aggression with irritability and responsive to divalproex: a pediatric bipolar spectrum disorder phenotype? *J Affect Disord.* nov 2005;88(3):279-85.
394. Van Praag HM. 5-HT-related, anxiety- and/or aggression-driven depression. *Int Clin Psychopharmacol.* mars 1994;9 Suppl 1:5-6.
395. Gupta S, Gersing KR, Erkanli A, Burt T. Antidepressant Regulatory Warnings, Prescription Patterns, Suicidality and Other Aggressive Behaviors in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Psychiatr Q.* juin 2016;87(2):329-42.
396. Pallmeyer TP, Petti TA. Effects of imipramine on aggression and dejection in depressed children. *Am J Psychiatry.* nov 1979;136(11):1472-3.
397. Yao YC, Chiang PH, Hsiao MC, Liu CY. Effective treatment of premenstrual violence in major depression: augmentation with aripiprazole. *Chang Gung Med J.* août 2008;31(4):402-6.
398. Cutler N, Heiser JF. Retrospective diagnosis of hypomania following successful treatment of episodic violence with lithium: a case report. *Am J Psychiatry.* juin 1978;135(6):753-4.
399. Pfeffer CR, Jiang H, Domeshek LJ. Buspirone treatment of psychiatrically hospitalized prepubertal children with symptoms of anxiety and moderately severe aggression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1997;7(3):145-55.

400. Arnold LE, Gadow KD, Farmer CA, Findling RL, Bukstein O, Molina BSG, et al. Comorbid anxiety and social avoidance in treatment of severe childhood aggression: response to adding risperidone to stimulant and parent training; mediation of disruptive symptom response. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2015;25(3):203-12.
401. Mammen O, Shear K, Jennings K, Popper S. Case study: ego-dystonic anger attacks in mothers of young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 1997;36(10):1374-7.
402. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2003;23(2):193-6.
403. Kozarić-Kovačić D, Eterović M. Lamotrigine abolished aggression in a patient with treatment-resistant posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol.* juin 2013;36(3):94-5.
404. Forster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* janv 1995;8(1):143-9.
405. Cohen LS. Quetiapine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2003;42(6):623-4.
406. Kleinsasser BJ, Misra LK, Bhatara VS, Sanchez JD. Risperidone in the treatment of choreiform movements and aggressiveness in a child with « PANDAS ». *S D J Med.* sept 1999;52(9):345-7.
407. Diaferia G, Mundo E, Bianchi Y, Ronchi P. Behavioral side effects in obsessive-compulsive patients treated with fluvoxamine: a clinical description. *J Clin Psychopharmacol.* févr 1994;14(1):78-9.

408. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* oct 2008;18(5):509-15.
409. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* oct 2008;18(5):501-8.
410. Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome--a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(2):255-66.
411. Sandor P, Stephens RJ. Risperidone treatment of aggressive behavior in children with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2000;20(6):710-2.
412. Frankenburg FR, Kando JC. Sertraline treatment of attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* oct 1994;14(5):359-60.
413. Fichtner CG, Kuhlman DT, Gruenfeld MJ, Hughes JR. Decreased episodic violence and increased control of dissociation in a carbamazepine-treated case of multiple personality. *Biol Psychiatry.* 1 mai 1990;27(9):1045-52.
414. Coons PM. The use of carbamazepine for episodic violence in multiple personality disorder and dissociative disorder not otherwise specified: two additional cases. *Biol Psychiatry.* 15 oct 1992;32(8):717-20.
415. Zarghami M, Sheikhmoonesi F, Ala S, Yazdani J, Farnia S. A comparative study of beneficial effects of Olanzapine and sodium valproate on aggressive behavior of patients

- who are on methadone maintenance therapy: a randomized triple blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* avr 2013;17(8):1073-81.
416. Allen MH, Debanné M, Lazignac C, Adam E, Dickinson LM, Damsa C. Effect of nicotine replacement therapy on agitation in smokers with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* avr 2011;168(4):395-9.
417. Garza D, Murphy M, Tseng LJ, Riordan HJ, Chatterjee A. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry.* 1 juin 2011;69(11):1075-82.
418. Cherek DR, Bennett RH, Grabowski J. Human aggressive responding during acute tobacco abstinence: effects of nicotine and placebo gum. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;104(3):317-22.
419. Benforado JM, Houden D. The use of haloperidol to control agitation/violence during admission to an alcohol detoxification center. *Curr Alcohol.* 1979;7:331-8.
420. Saxon L, Borg S, Hiltunen AJ. Reduction of aggression during benzodiazepine withdrawal: effects of flumazenil. *Pharmacol Biochem Behav.* août 2010;96(2):148-51.
421. McCloskey MS, Ben-Zeev D, Lee R, Berman ME, Coccaro EF. Acute tryptophan depletion and self-injurious behavior in aggressive patients and healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2009;203(1):53-61.
422. Coccaro EF, Lee R, Breen EC, Irwin MR. Inflammatory markers and chronic exposure to fluoxetine, divalproex, and placebo in intermittent explosive disorder. *Psychiatry Res.* 30 oct 2015;229(3):844-9.

423. Mattes JA. Levetiracetam in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. févr 2008;69(2):310-5.
424. Amara G, Richa S, Baylé FJ. [Intermittent explosive disorder: current status]. *L'Encephale*. juin 2007;33(3 Pt 1):339-45.
425. Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2011;198(2):93-8.
426. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. mars 2000;148(4):361-6.
427. Nygaard HA, Bakke K, Brudvik E, Elgen K, Lien GK. Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopenthixol. *Curr Med Res Opin*. 1994;13(4):222-32.
428. Nygaard H, Bakke K, Brudvik E, Lien GK, Moe TJ, Elgen K. Zuclopenthixol and melperon in the treatment of elderly patients: a double-blind, controlled, multi-centre study. *Pharmatherapeutica*. 1988;5(3):152-8.
429. Fuglum E, Schillinger A, Andersen JB, Belstad BE, Jensen D, Müller F, et al. Zuclopenthixol and haloperidol/levomepromazine in the treatment of elderly patients with symptoms of aggressiveness and agitation: a double-blind, multi-centre study. *Pharmatherapeutica*. 1989;5(5):285-91.

430. Herrmann N, Rivard MF, Flynn M, Ward C, Rabheru K, Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(2):220-3.
431. Jeanblanc W, Davis YB. Risperidone for treating dementia-associated aggression. *Am J Psychiatry.* août 1995;152(8):1239.
432. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry.* févr 1999;60(2):107-15.
433. Kurz A, Schwalen S S, Schmitt A. Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *Int Psychogeriatr.* déc 2005;17(4):605-16.
434. Rabinowitz J, Katz IR, De Deyn PP, Brodaty H, Greenspan A, Davidson M. Behavioral and psychological symptoms in patients with dementia as a target for pharmacotherapy with risperidone. *J Clin Psychiatry.* oct 2004;65(10):1329-34.
435. Carlyle W, Ancill RJ, Sheldon L. Aggression in the demented patient: a double-blind study of loxapine versus haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(2):103-8.
436. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002852.
437. Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2001;9(3):289-97.

438. Daniel DG. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 14:49-52.
439. Haw C, Stubbs J, Yorston G. Antipsychotics for BPSD: an audit of prescribing practice in a specialist psychiatric inpatient unit. *Int Psychogeriatr*. août 2008;20(4):790-9.
440. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. juill 1997;10(3):119-26.
441. Fritz J, Stewart JT. Lorazepam treatment of resistive aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. sept 1990;147(9):1250.
442. Patterson JF. A preliminary study of carbamazepine in the treatment of assaultive patients with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. janv 1988;1(1):21-3.
443. Marin DB, Greenwald BS. Carbamazepine for aggressive agitation in demented patients during nursing care. *Am J Psychiatry*. juin 1989;146(6):805.
444. Fahs H, Potiron G, Senon JL, Perivier E. [Anticonvulsants in agitation and behavior disorders in demented subjects. Report of 8 cases]. *L'Encephale*. avr 1999;25(2):169-74.
445. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. janv 1998;155(1):54-61.
446. Tariot PN, Jakimovich LJ, Erb R, Cox C, Lanning B, Irvine C, et al. Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry*. oct 1999;60(10):684-9.

447. Sommer OH, Aga O, Cvancarova M, Olsen IC, Selbaek G, Engedal K. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(2):155-63.
448. Haas S, Vincent K, Holt J, Lippmann S. Divalproex: a possible treatment alternative for demented, elderly aggressive patients. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. sept 1997;9(3):145-7.
449. Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S. Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. déc 1993;6(4):205-9.
450. Forester B, Vanelli M, Hyde J, Perez R, Ahokossi C, Sribney W, et al. Report on an open-label prospective study of divalproex sodium for the behavioral and psychological symptoms of dementia as monotherapy and in combination with second-generation antipsychotic medication. *Am J Geriatr Pharmacother*. sept 2007;5(3):209-17.
451. Sival RC, Duivenvoorden HJ, Jansen PAF, Haffmans PMJ, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve-week open label follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*. avr 2004;19(4):305-12.
452. Vance H, Kauffman C, Miller B, Mansour T. Treatment of agitation using Depakote: a patient with dementia. *Psychiatry*. 2003;66(4):358-9.
453. Mizukami K, Hatanaka K, Ishii T, Iwakiri M, Sodeyama N, Tanaka Y, et al. Effects of sodium valproate on behavioral disturbances in elderly outpatients with dementia. *Geriatr Gerontol Int*. oct 2010;10(4):324-6.
454. Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 05 2018;10:CD003945.

455. Fhager B, Meiri IM, Sjögren M, Edman A. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: a retrospective pilot study. *Int Psychogeriatr.* sept 2003;15(3):307-9.
456. Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI, Peyser CE, Yesavage JA. A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2000;8(3):221-5.
457. Miller LJ. Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ann Pharmacother.* avr 2001;35(4):427-31.
458. Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy? *Drugs.* oct 2014;74(15):1747-55.
459. Guay DRP. Newer antiepileptic drugs in the management of agitation/aggression in patients with dementia or developmental disability. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* déc 2007;22(12):1004-34.
460. Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr.* avr 2008;20(2):293-308.
461. Grossman F. A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. *Pharmacotherapy.* juin 1998;18(3):600-6.
462. Supasitthumrong T, Bolea-Alamanac BM, Asmer S, Woo VL, Abdool PS, Davies SJC. Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(4):690-703.

463. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet R, Burgio LD, Kirshner MA, Shuster K, et al. An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia. Plasma levels and real-time observations. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 1997;5(1):70-8.
464. Sobin P, Schneider L, McDermott H. Fluoxetine in the treatment of agitated dementia. *Am J Psychiatry*. déc 1989;146(12):1636.
465. Farina N, Morrell L, Banerjee S. What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(1):32-49.
466. Wilcock GK, Stevens J, Perkins A. Trazodone/tryptophan for aggressive behaviour. *Lancet Lond Engl*. 18 avr 1987;1(8538):929-30.
467. Holzer JC, Gitelman DR, Price BH. Efficacy of buspirone in the treatment of dementia with aggression. *Am J Psychiatry*. mai 1995;152(5):812.
468. Santa Cruz MR, Hidalgo PC, Lee MS, Thomas CW, Holroyd S. Buspirone for the treatment of dementia with behavioral disturbance. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(5):859-62.
469. Bolea-Alamanac BM, Davies SJC, Christmas DM, Baxter H, Cullum S, Nutt DJ. Cyproterone to treat aggressivity in dementia: a clinical case and systematic review. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. janv 2011;25(1):141-5.
470. Caparros-Lefebvre D, Dewailly D. [Preliminary pilot study of cyproterone acetate for the treatment of aggressive behavior associated with severe dementia]. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2005;161(11):1071-8.
471. Shelton PS, Brooks VG. Estrogen for dementia-related aggression in elderly men. *Ann Pharmacother*. août 1999;33(7-8):808-12.

472. Kyomen HH, Satlin A, Hennen J, Wei JY. Estrogen therapy and aggressive behavior in elderly patients with moderate-to-severe dementia: results from a short-term, randomized, double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 1999;7(4):339-48.
473. Kyomen HH, Hennen J, Gottlieb GL, Wei JY. Estrogen therapy and noncognitive psychiatric signs and symptoms in elderly patients with dementia. *Am J Psychiatry*. juill 2002;159(7):1225-7.
474. Hall KA, Keks NA, O'Connor DW. Transdermal estrogen patches for aggressive behavior in male patients with dementia: a randomized, controlled trial. *Int Psychogeriatr*. juin 2005;17(2):165-78.
475. Daiello LA, Ott BR, Lapane KL, Reinert SE, Machan JT, Dore DD. Effect of discontinuing cholinesterase inhibitor therapy on behavioral and mood symptoms in nursing home patients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. avr 2009;7(2):74-83.
476. Shankle WR, Nielson KA, Cotman CW. Low-dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;9(4):233-7.
477. Weiler PG, Mungas D, Bernick C. Propranolol for the control of disruptive behavior in senile dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. déc 1988;1(4):226-30.
478. Lara DR, Cruz MRS, Xavier F, Souza DO, Moriguchi EH. Allopurinol for the treatment of aggressive behaviour in patients with dementia. *Int Clin Psychopharmacol*. janv 2003;18(1):53-5.

479. Woodward MR, Harper DG, Stolyar A, Forester BP, Ellison JM. Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. avr 2014;22(4):415-9.
480. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 9 juin 2015;84(23):2338-46.
481. Walsh AC. Anticoagulant therapy for aggressive dementia patients. *Am J Psychiatry*. févr 1989;146(2):278-9.
482. Tsai PF, Landes RD, Ghormley C, Beck C, Feldman Z, Duncan A. Analgesic intake, cognitive functioning, and disruptive behaviors in elderly people with cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. mars 2008;56(3):574-5.
483. Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs*. sept 2010;24(9):729-39.
484. Cipriani G, Vedovello M, Nuti A, Di Fiorino M. Aggressive behavior in patients with dementia: correlates and management. *Geriatr Gerontol Int*. oct 2011;11(4):408-13.
485. Beck S, Ludwig MJ, Safranek S. Clinical inquiry: how best to treat agitation in patients with irreversible dementia? *J Fam Pract*. juill 2013;62(7):377-87.
486. Aupperle P. Management of aggression, agitation, and psychosis in dementia: focus on atypical antipsychotics. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. avr 2006;21(2):101-8.
487. Corbett A, Burns A, Ballard C. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. *BMJ*. 3 nov 2014;349:g6420.

488. Preuss UW, Wong JWM, Koller G. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia a systematic review. *Psychiatr Pol.* 2016;50(4):679-715.
489. Mintzer JE, Hoernig KS, Mirski DF. Treatment of agitation in patients with dementia. *Clin Geriatr Med.* févr 1998;14(1):147-75.
490. Davies SJ, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL, et al. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2018;32(5):509-23.
491. Benoit M, Arbus C, Blanchard F, Camus V, Cerase V, Clement JP, et al. Professional consensus on the treatment of agitation, aggressive behaviour, oppositional behaviour and psychotic disturbances in dementia. *J Nutr Health Aging.* oct 2006;10(5):410-5.
492. Risse SC, Barnes R. Pharmacologic treatment of agitation associated with dementia. *J Am Geriatr Soc.* mai 1986;34(5):368-76.
493. Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Mihashi Y, Hayashi S, et al. Classification of Neuropsychiatric Symptoms Requiring Antipsychotic Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: Analysis of the CATIE-AD Study. *J Alzheimers Dis JAD.* 2016;50(3):839-45.
494. Herz LR, Volicer L, Ross V, Rheaume Y. A single-case-study method for treating resistiveness in patients with Alzheimer's disease. *Hosp Community Psychiatry.* juill 1992;43(7):720-4.
495. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* nov 1998;155(11):1512-20.

496. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. juill 2008;165(7):844-54.
497. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 janv 2006;(1):CD003476.
498. Scharre DW, Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. juin 2002;16(2):128-30.
499. Clark WS, Street JS, Feldman PD, Breier A. The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. janv 2001;62(1):34-40.
500. Mauri M, Manciola A, Rebecchi V, Corbetta S, Colombo C, Bono G. Amisulpride in the treatment of behavioural disturbances among patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. août 2006;114(2):97-101.
501. Hamuro A, Saito S. Five Alzheimer's disease cases with refractory behavioural psychological symptoms of dementia treated with blonanserin. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. déc 2010;10(4):198-200.
502. Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Nakayama K, Graff-Guerrero A, et al. Baseline Predictors of Antipsychotic Treatment Continuation and Response at Week 8 in Patients with Alzheimer's Disease with Psychosis or Aggressive Symptoms: An Analysis of the CATIE-AD Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;60(1):263-72.

503. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 18 oct 2012;367(16):1497-507.
504. Bianchetti A, Trabucchi M, Cipriani G. Aggressive behaviour associated with donepezil treatment: a case report. *Int J Geriatr Psychiatry.* juill 2003;18(7):657-8.
505. Alagiakrishnan K, Sclater A, Robertson D. Role of cholinesterase inhibitor in the management of sexual aggression in an elderly demented woman. *J Am Geriatr Soc.* sept 2003;51(9):1326.
506. Sleeper RB. Antipsychotic dose-sparing effect with addition of memantine. *Ann Pharmacother.* sept 2005;39(9):1573-6.
507. Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM, 10158 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* juin 2013;25(6):919-27.
508. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry.* mars 2008;69(3):341-8.
509. Trzepacz PT, Cummings J, Konechnik T, Forrester TD, Chang C, Dennehy EB, et al. Mibampator (LY451395) randomized clinical trial for agitation/aggression in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* mai 2013;25(5):707-19.

510. Herrmann N, Lanctôt KL, Rothenburg LS, Eryavec G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(2):116-9.
511. Lanctôt KL, Herrmann N, van Reekum R, Eryavec G, Naranjo CA. Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* juin 2002;17(6):531-41.
512. Schneider LS, Frangakis C, Drye LT, Devanand DP, Marano CM, Mintzer J, et al. Heterogeneity of Treatment Response to Citalopram for Patients With Alzheimer's Disease With Aggression or Agitation: The CitAD Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry.* 1 mai 2016;173(5):465-72.
513. Rosenberg PB, Drye LT, Porsteinsson AP, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, et al. Change in agitation in Alzheimer's disease in the placebo arm of a nine-week controlled trial. *Int Psychogeriatr.* déc 2015;27(12):2059-67.
514. Žmuc Veranič L, Pregelj P, Jerin A. Treating agitation and aggression in patients with Alzheimer's disease with escitalopram. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc.* nov 2016;16(6):384-5.
515. Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* déc 1994;55(12):536-8.
516. Gedye A. Serotonergic treatment for aggression in a Down's syndrome adult showing signs of Alzheimer's disease. *J Ment Defic Res.* juin 1991;35 (Pt 3):247-58.
517. Kitamura Y, Kudo Y, Imamura T. [Trazodone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease: a retrospective

- study focused on the aggression and negativism in caregiving situations]. *No To Shinkei*. juin 2006;58(6):483-8.
518. Amadeo M. Antiandrogen treatment of aggressivity in men suffering from dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. juill 1996;9(3):142-5.
519. Rosin RA, Raskind MA. Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment of aggression in Alzheimer's disease: a case report. *Int Psychogeriatr*. juin 2005;17(2):313-8.
520. Wang LY, Shofer JB, Rohde K, Hart KL, Hoff DJ, McFall YH, et al. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. sept 2009;17(9):744-51.
521. Peskind ER, Tsuang DW, Bonner LT, Pascualy M, Riekse RG, Snowden MB, et al. Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer disease: a placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. mars 2005;19(1):23-8.
522. Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the Treatment of Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. août 2015;29(8):615-23.
523. Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Vieira D, Herrmann N. Natural and Synthetic Cannabinoids for Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 29 2019;80(2).

524. Maletta GJ. Treatment of behavioral symptomatology of Alzheimer's disease, with emphasis on aggression: current clinical approaches. *Int Psychogeriatr.* 1992;4 Suppl 1:117-30.
525. Ravetz RS. Psychiatric disorders associated with Alzheimer's disease. *J Am Osteopath Assoc.* sept 1999;99(9 Suppl):S13-16.
526. Mohundro BL, Pope K, Shaw V, Hitchcock K. Clinical inquiries. Which drugs are best when aggressive Alzheimer's patients need medication? *J Fam Pract.* oct 2010;59(10):595-604.
527. Edlinger M, Seppi K, Fleischhacker W, Hofer A. Treatment of psychotic and behavioral symptoms with clozapine, aripiprazole, and reboxetine in a patient with Huntington's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* juill 2013;28(4):214-6.
528. Rej S, Desautels R. Experience with intramuscular zuclopenthixol and medroxyprogesterone acetate in the treatment of agitation and aggression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(3):E33-34.
529. Byrne A, Martin W, Hnatko G. Beneficial effects of buspirone therapy in Huntington's disease. *Am J Psychiatry.* juill 1994;151(7):1097.
530. Findling RL. Treatment of aggression in juvenile-onset Huntington's disease with buspirone. *Psychosomatics.* oct 1993;34(5):460-1.
531. Ranen NG, Lipsey JR, Treisman G, Ross CA. Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;8(3):338-40.

532. Patel SV, Tariot PN, Asnis J. L-Deprenyl augmentation of fluoxetine in a patient with Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* mars 1996;8(1):23-6.
533. Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* déc 2001;16(8):439-45.
534. Yudofsky SC, Stevens L, Silver J, Barsa J, Williams D. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior associated with Korsakoff's psychosis. *Am J Psychiatry.* janv 1984;141(1):114-5.
535. Smeraski PJ. Clonazepam treatment of multi-infarct dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* janv 1988;1(1):47-8.
536. Stewart JT, Poetter CE. Treatment of taunting behavior in vascular dementia with valproic acid. *J Am Geriatr Soc.* mai 2011;59(5):929-30.
537. Cooney C, Murphy S, Tessema H, Freyne A. Use of low-dose gabapentin for aggressive behavior in vascular and Mixed Vascular/Alzheimer Dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):120-5.
538. Wilhelm R, Ahl B, Anghelescu IG. Dextrometorphan-Paroxetine, But Not Dronabinol, Effective for Treatment-Resistant Aggression and Agitation in an Elderly Patient With Lewy Body Dementia. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(6):745-7.
539. Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* mai 2003;27(3):549-53.

540. Ott BR. Leuprolide treatment of sexual aggression in a patient with Dementia and the Klüver-Bucy syndrome. *Clin Neuropharmacol.* oct 1995;18(5):443-7.
541. Anneser JMH, Jox RJ, Borasio GD. Inappropriate sexual behaviour in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* juin 2007;8(3):189-90.
542. Powell A, Flynn P, Rischbieth S, McKellar D. Managing severe aggression in frontotemporal dementia. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr.* févr 2014;22(1):86-9.
543. Chen Q, Ermann A, Shad MU. Effectiveness of Dextromethorphan/Quinidine in Frontotemporal Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* avr 2018;26(4):506.
544. Devarajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry.* juill 2000;157(7):1178.
545. Jha MK, Lambert ES, Beadles BA, Spradling B, Martinez R, Renfro N, et al. A Case of Frontotemporal Dementia Presenting With Treatment-Refractory Psychosis and Extreme Violence: Response to Combination of Clozapine, Medroxyprogesterone, and Sertraline. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2015;35(6):732-3.
546. Foster HG, Hillbrand M, Chi CC. Efficacy of carbamazepine in assaultive patients with frontal lobe dysfunction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989;13(6):865-74.
547. Nguyen M, Myers WC. Trazodone for symptoms of frontal lobe atrophy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2000;39(10):1209-10.

548. Fauman MA. Treatment of the agitated patient with an organic brain disorder. *JAMA*. 28 juill 1978;240(4):380-2.
549. Vilke GM, Bozeman WP, Dawes DM, Demers G, Wilson MP. Excited delirium syndrome (ExDS): treatment options and considerations. *J Forensic Leg Med*. avr 2012;19(3):117-21.
550. Kim E, Bijlani M. A pilot study of quetiapine treatment of aggression due to traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(4):547-9.
551. Scott LK, Green R, McCarthy PJ, Conrad SA. Agitation and/or aggression after traumatic brain injury in the pediatric population treated with ziprasidone. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr*. juin 2009;3(6):484-7.
552. Azouvi P, Jokic C, Attal N, Denys P, Markabi S, Bussel B. Carbamazepine in agitation and aggressive behaviour following severe closed-head injury: results of an open trial. *Brain Inj*. oct 1999;13(10):797-804.
553. Lewin J, Sumners D. Successful treatment of episodic dyscontrol with carbamazepine. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. août 1992;161:261-2.
554. Wroblewski BA, Joseph AB, Kupfer J, Kalliel K. Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. *Brain Inj*. janv 1997;11(1):37-47.
555. Geraciotti TD. Valproic acid treatment of episodic explosiveness related to brain injury. *J Clin Psychiatry*. sept 1994;55(9):416-7.
556. Connolly S, Caldwell SB, Wilson FC. Maintaining community living with post brain injury agitation: a role for sodium valproate. *Brain Inj*. juin 2013;27(6):754-7.

557. Pachet A, Friesen S, Winkelaar D, Gray S. Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Inj.* août 2003;17(8):715-22.
558. Schiff HB, Sabin TD, Geller A, Alexander L, Mark V. Lithium in aggressive behavior. *Am J Psychiatry.* oct 1982;139(10):1346-8.
559. Glenn MB, Wroblewski B, Parziale J, Levine L, Whyte J, Rosenthal M. Lithium carbonate for aggressive behavior or affective instability in ten brain-injured patients. *Am J Phys Med Rehabil.* oct 1989;68(5):221-6.
560. Haas JF, Cope DN. Neuropharmacologic management of behavior sequelae in head injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* juill 1985;66(7):472-4.
561. Bellus SB, Stewart D, Vergo JG, Kost PP, Grace J, Barkstrom SR. The use of lithium in the treatment of aggressive behaviours with two brain-injured individuals in a state psychiatric hospital. *Brain Inj.* nov 1996;10(11):849-60.
562. Jackson RD, Corrigan JD, Arnett JA. Amitriptyline for agitation in head injury. *Arch Phys Med Rehabil.* mars 1985;66(3):180-1.
563. Ratey JJ, Leveroni CL, Miller AC, Komry V, Gaffar K. Low-dose buspirone to treat agitation and maladaptive behavior in brain-injured patients: two case reports. *J Clin Psychopharmacol.* oct 1992;12(5):362-4.
564. Chandler MC, Barnhill JL, Gualtieri CT. Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain Inj.* déc 1988;2(4):309-11.
565. Hammond FM, Malec JF, Zafonte RD, Sherer M, Bogner J, Dikmen S, et al. Potential Impact of Amantadine on Aggression in Chronic Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* oct 2017;32(5):308-18.

566. Sugden SG, Kile SJ, Farrimond DD, Hilty DM, Bourgeois JA. Pharmacological intervention for cognitive deficits and aggression in frontal lobe injury. *NeuroRehabilitation*. 2006;21(1):3-7.
567. Gwynette MF, Beck B, VandenBerg A, Stocking N. Under arrest: the use of amantadine for treatment-refractory mood lability and aggression in a patient with traumatic brain injury. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2015;35(1):102-4.
568. Woody S. Episodic dyscontrol syndrome and head injury: a case presentation. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. juin 1988;20(3):180-4.
569. Brooke MM, Patterson DR, Questad KA, Cardenas D, Farrel-Roberts L. The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. oct 1992;73(10):917-21.
570. Britton KR. Medroxyprogesterone in the treatment of aggressive hypersexual behavior in traumatic brain injury. *Brain Inj*. août 1998;12(8):703-7.
571. Saito S, Kobayashi T, Osawa T, Kato S. Effectiveness of Japanese herbal medicine yokukansan for alleviating psychiatric symptoms after traumatic brain injury. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. mars 2010;10(1):45-8.
572. Saoût V, Gambart G, Leguay D, Ferrapie AL, Launay C, Richard I. Aggressive behavior after traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med*. juin 2011;54(4):259-69.
573. Levy M, Berson A, Cook T, Bollegala N, Seto E, Tursanski S, et al. Treatment of agitation following traumatic brain injury: a review of the literature. *NeuroRehabilitation*. 2005;20(4):279-306.

574. Plylar PA. Management of the agitated and aggressive head injury patient in an acute hospital setting. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. déc 1989;21(6):353-6.
575. Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003299.
576. Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;(4):CD003299.
577. Arciniegas DB, Wortzel HS. Emotional and behavioral dyscontrol after traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. mars 2014;37(1):31-53.
578. Nash RP, Weinberg MS, Laughon SL, McCall RC, Bateman JR, Rosenstein DL. Acute Pharmacological Management of Behavioral and Emotional Dysregulation Following a Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*. avr 2019;60(2):139-52.
579. Kato H, Fukatsu N, Noguchi T, Oshima T, Tadokoro Y, Kanemoto K. Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. juin 2011;21(2):173-6.
580. Horne M, Lindley SE. Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior and dysphoria in patients with organic brain syndromes. *J Clin Psychiatry*. sept 1995;56(9):430-1.
581. Mendez MF. Postictal violence and epilepsy. *Psychosomatics*. oct 1998;39(5):478-80.

582. Oueslati B, Fekih-Romdhane F, Ridha R. Postictal Delirium and Violent Behavior in Patients with Post-Neurosurgical Epilepsy. *World Neurosurg.* juill 2018;115:193-5.
583. Stone JL, McDaniel KD, Hughes JR, Hermann BP. Episodic dyscontrol disorder and paroxysmal EEG abnormalities: successful treatment with carbamazepine. *Biol Psychiatry.* févr 1986;21(2):208-12.
584. Yatham LN, McHale PA. Carbamazepine in the treatment of aggression: a case report and a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* août 1988;78(2):188-90.
585. Mashiko H, Yokoyama H, Matsumoto H, Niwa S. Trazodone for aggression in an adolescent with hydrocephalus. *Psychiatry Clin Neurosci.* juin 1996;50(3):133-6.
586. Lara DR, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO. Allopurinol for refractory aggression and self-inflicted behaviour. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mars 2000;14(1):81-3.
587. Chan KL, Campayo A, Moser DJ, Arndt S, Robinson RG. Aggressive behavior in patients with stroke: association with psychopathology and results of antidepressant treatment on aggression. *Arch Phys Med Rehabil.* juin 2006;87(6):793-8.
588. Nagata T, Harada D, Aoki K, Kada H, Miyata H, Kasahara H, et al. Effectiveness of carbamazepine for benzodiazepine-resistant impulsive aggression in a patient with frontal infarctions. *Psychiatry Clin Neurosci.* déc 2007;61(6):695-7.
589. Abraham G, Jarrett F. Propranolol in the treatment of postencephalitic psychosis. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* févr 1990;35(1):104-5.
590. Tunks ER, Dermer SW. Carbamazepine in the dyscontrol syndrome associated with limbic system dysfunction. *J Nerv Ment Dis.* janv 1977;164(1):56-63.

591. Szlabowicz JW, Stewart JT. Amitriptyline treatment of agitation associated with anoxic encephalopathy. *Arch Phys Med Rehabil.* juill 1990;71(8):612-3.
592. Gelders YG, Reyntjens AJ, Aerts TJ. Milenperone. A selective drug for the control of behavioral disorders in epileptic and alcoholic patients. *Acta Psychiatr Belg.* avr 1984;84(2):151-9.
593. De Cuyper H, van Praag HM, Verstraeten D. The effect of milenperone on the aggressive behavior of psychogeriatric patients. A double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychobiology.* 1985;13(1-2):1-6.
594. Goodnick PJ, Barrios CA. Use of olanzapine in non-psychotic psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother.* avr 2001;2(4):667-80.
595. Pinner E, Rich CL. Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders. *Am J Psychiatry.* oct 1988;145(10):1295-6.
596. Simpson DM, Foster D. Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment. *J Clin Psychiatry.* avr 1986;47(4):191-3.
597. Stanislav SW, Fabre T, Crismon ML, Childs A. Buspirone's efficacy in organic-induced aggression. *J Clin Psychopharmacol.* avr 1994;14(2):126-30.
598. Blumer D, Migeon C. Hormone and hormonal agents in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis.* févr 1975;160(2-1):127-37.
599. Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstreate S, Wootton J. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo-controlled study. *J Nerv Ment Dis.* mai 1986;174(5):290-4.

600. Yudofsky S, Williams D, Gorman J. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndromes. *Am J Psychiatry*. févr 1981;138(2):218-20.
601. Kawamura S, Sakai A, Endo T, Maruta M. Conduct disorder in an adolescent girl treated with an insulin-sensitizing agent. *Psychiatry Clin Neurosci*. déc 2008;62(6):750.
602. Frost RE, Messiha FS. Clinical uses of lithium salts. *Brain Res Bull*. août 1983;11(2):219-31.
603. Kafka MP. Successful treatment of paraphilic coercive disorder (a rapist) with fluoxetine hydrochloride. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 1991;158:844-7.
604. Byrne A, Brunet B, McGann P. Cyproterone acetate therapy and aggression. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 1992;160:282-3.
605. Field LH, Williams M. The hormonal treatment of sexual offenders. *Med Sci Law*. janv 1970;10(1):27-34.
606. Barry DJ, Ciccone JR. Use of depo-provera in the treatment of aggressive sexual offenders: preliminary report of three cases. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1975;3(3):179-84.
607. Richer M, Crismon ML. Pharmacotherapy of sexual offenders. *Ann Pharmacother*. mars 1993;27(3):316-20.
608. Briken P, Hill A, Berner W. Pharmacotherapy of paraphilias with long-acting agonists of luteinizing hormone-releasing hormone: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. août 2003;64(8):890-7.

609. Khan O, Ferriter M, Huband N, Powney MJ, Dennis JA, Duggan C. Pharmacological interventions for those who have sexually offended or are at risk of offending. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 févr 2015;(2):CD007989.
610. Ryback RS. Naltrexone in the treatment of adolescent sexual offenders. *J Clin Psychiatry*. juill 2004;65(7):982-6.
611. Lee R, Kavoussi RJ, Coccaro EF. Placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of aggression in male intimate partner abusers. *Int Clin Psychopharmacol*. nov 2008;23(6):337-41.
612. George DT, Phillips MJ, Lifshitz M, Lionetti TA, Spero DE, Ghassemzadeh N, et al. Fluoxetine treatment of alcoholic perpetrators of domestic violence: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled intervention study. *J Clin Psychiatry*. janv 2011;72(1):60-5.
613. Sheard MH. Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis*. févr 1975;160(2-1):108-18.
614. Sheard MH, Marini JL. Treatment of human aggressive behavior: four case studies of the effect of lithium. *Compr Psychiatry*. févr 1978;19(1):37-45.
615. Tupin JP, Smith DB, Clanon TL, Kim LI, Nugent A, Groupe A. The long-term use of lithium in aggressive prisoners. *Compr Psychiatry*. août 1973;14(4):311-7.
616. Butler T, Schofield PW, Greenberg D, Allnutt SH, Indig D, Carr V, et al. Reducing impulsivity in repeat violent offenders: an open label trial of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Aust N Z J Psychiatry*. déc 2010;44(12):1137-43.

617. Cherek DR, Lane SD, Pietras CJ, Steinberg JL. Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2002;159(3):266-74.
618. Cherek DR, Lane SD. Effects of d,l-fenfluramine on aggressive and impulsive responding in adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 1999;146(4):473-81.
619. Cherek DR, Lane SD. Acute effects of D-fenfluramine on simultaneous measures of aggressive escape and impulsive responses of adult males with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2001;157(3):221-7.
620. Cherek DR, Lane SD, Pietras CJ, Sharon J, Steinberg JL. Acute effects of baclofen, a gamma-aminobutyric acid-B agonist, on laboratory measures of aggressive and escape responses of adult male parolees with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2002;164(2):160-7.
621. Balbuena L, Mela M, Wong S, Gu D, Adelugba O, Tempier R. Does clozapine promote employability and reduce offending among mentally disordered offenders? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. janv 2010;55(1):50-6.
622. Tchermessine OV, Lane SD, Lieving LM, Rhoades HM, Nouvion S, Cherek DR. Individual differences in aggressive responding to intravenous flumazenil administration in adult male parolees. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. nov 2005;19(6):640-6.
623. Lane SD, Gowin JL, Green CE, Steinberg JL, Moeller FG, Cherek DR. Acute topiramate differentially affects human aggressive responding at low vs. moderate doses in subjects with histories of substance abuse and antisocial behavior. *Pharmacol Biochem Behav*. avr 2009;92(2):357-62.

624. Robb AS, Schwabe S, Ceresoli-Borroni G, Nasser A, Yu C, Marcus R, et al. A proposed anti-maladaptive aggression agent classification: improving our approach to treating impulsive aggression. *Postgrad Med. mars* 2019;131(2):129-37.
625. Lee HK, Reddy TB, Travin S, Bluestone H. A trial of lithium citrate for the management of acute agitation of psychiatric inpatients: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol. oct* 1992;12(5):361-2.
626. Siassi I. Lithium treatment of impulsive behavior in children. *J Clin Psychiatry. déc* 1982;43(12):482-4.
627. Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Greve KW, Adams D, et al. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol. févr* 2005;13(1):72-7.
628. Payne SD. Carbamazepine and episodic dyscontrol. *Br J Psychiatry J Ment Sci. mars* 1993;162:425-6.
629. Barratt ES, Kent TA, Bryant SG, Felthous AR. A controlled trial of phenytoin in impulsive aggression. *J Clin Psychopharmacol. déc* 1991;11(6):388-9.
630. Stanford MS, Houston RJ, Mathias CW, Greve KW, Villemarette-Pittman NR, Adams D. A double-blind placebo-controlled crossover study of phenytoin in individuals with impulsive aggression. *Psychiatry Res. 20 sept* 2001;103(2-3):193-203.
631. Maletzky BM, Klotter J. Episodic dyscontrol: a controlled replication. *Dis Nerv Syst. avr* 1974;35(4):175-9.
632. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol. déc* 2005;25(6):575-9.

633. Armenteros JL, Lewis JE. Citalopram treatment for impulsive aggression in children and adolescents: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2002;41(5):522-9.
634. Kamarck TW, Haskett RF, Muldoon M, Flory JD, Anderson B, Bies R, et al. Citalopram intervention for hostility: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. févr 2009;77(1):174-88.
635. King BH, Wright DM, Snape M, Dourish CT. Case series: amantadine open-label treatment of impulsive and aggressive behavior in hospitalized children with developmental disabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juin 2001;40(6):654-7.
636. Garland MR, Hallahan B. Essential fatty acids and their role in conditions characterised by impulsivity. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. avr 2006;18(2):99-105.
637. Mattes JA. Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990;2(2):159-64.
638. Grizenko N, Vida S. Propranolol treatment of episodic dyscontrol and aggressive behavior in children. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. nov 1988;33(8):776-8.
639. Mandoki MW, Sumner GS, Matthews-Ferrari K. Evaluation and treatment of rage in children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1992;22(4):227-35.
640. Felthous AR, Stanford MS. A Proposed Algorithm for the Pharmacotherapy of Impulsive Aggression. *J Am Acad Psychiatry Law*. déc 2015;43(4):456-67.
641. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 févr 2010;(2):CD003499.

642. Felthous AR, Lake SL, Rundle BK, Stanford MS. Pharmacotherapy of impulsive aggression: a quality comparison of controlled studies. *Int J Law Psychiatry*. août 2013;36(3-4):258-63.
643. Prado-Lima PAS do. [Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior]. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. oct 2009;31 Suppl 2:S58-65.
644. Mattes JA. Psychopharmacology of temper outbursts. A review. *J Nerv Ment Dis*. août 1986;174(8):464-70.
645. Elliott FA. Neurological factors in violent behavior (the dyscontrol syndrome). *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1976;4(4):297-315.
646. Passamar M, Tellier O, Vilamot B. [Psychomotor agitation, pharmaceutical sedation and psychiatric emergency in psychotic patients]. *L'Encephale*. déc 2011;37(6):448-56.
647. Pilowsky LS, Ring H, Shine PJ, Battersby M, Lader M. Rapid tranquillisation. A survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 1992;160:831-5.
648. Calver L, Drinkwater V, Gupta R, Page CB, Isbister GK. Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2015;206(3):223-8.
649. Thomas H, Schwartz E, Petrilli R. Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. *Ann Emerg Med*. avr 1992;21(4):407-13.
650. Clinton JE, Sterner S, Stelmachers Z, Ruiz E. Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. *Ann Emerg Med*. mars 1987;16(3):319-22.

651. Oldham AJ, Bott M. The management of excitement in a general hospital psychiatric ward by high dosage haloperidol. *Acta Psychiatr Scand.* 1971;47(4):369-76.
652. Sangiovanni F, Taylor MA, Abrams R, Gaztanaga P. Rapid control of psychotic excitement states with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry.* oct 1973;130(10):1155-6.
653. Finch S. Beyond haloperidol: teaching emergency medicine residents to manage acute agitation and aggression in the emergency department. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* août 2004;49(8):574.
654. Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy.* févr 1998;18(1):57-62.
655. Salzman C, Green AI, Rodriguez-Villa F, Jaskiw GI. Benzodiazepines combined with neuroleptics for management of severe disruptive behavior. *Psychosomatics.* janv 1986;27(1 Suppl):17-22.
656. Hughes DH. Acute psychopharmacological management of the aggressive psychotic patient. *Psychiatr Serv Wash DC.* sept 1999;50(9):1135-7.
657. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 27 sept 2003;327(7417):708-13.
658. Huf G, Coutinho ESF, Adams CE, TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of

- intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ*. 27 oct 2007;335(7625):869.
659. Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 2004;185:63-9.
660. Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. juill 2004;11(7):744-9.
661. Isenberg DL, Jacobs D. Prehospital Agitation and Sedation Trial (PhAST): A Randomized Control Trial of Intramuscular Haloperidol versus Intramuscular Midazolam for the Sedation of the Agitated or Violent Patient in the Prehospital Environment. *Prehospital Disaster Med*. oct 2015;30(5):491-5.
662. Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry*. janv 1999;156(1):142-4.
663. Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, Glassman R, Rood L, Flowers E, et al. Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior. *J Clin Psychiatry*. avr 1991;52(4):177-80.
664. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 14 nov 2012;11:CD009377.

665. Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev.* 31 2017;7:CD009377.
666. Huf G, Alexander J, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 janv 2005;(1):CD005146.
667. Chandler A, Freeze-Ramsey R, Seupaul RA. Is the use of haloperidol a safe and effective method of tranquilization for patients with psychosis-induced aggression or agitation? *Ann Emerg Med.* juin 2014;63(6):757-8.
668. Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, Bryant JL, Downes MA. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM study. *Ann Emerg Med.* oct 2010;56(4):392-401.e1.
669. Hick JL, Mahoney BD, Lappe M. Prehospital sedation with intramuscular droperidol: a one-year pilot. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* déc 2001;5(4):391-4.
670. Khokhar MA, Rathbone J. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 2016;12:CD002830.
671. Feldman HS. Loxapine succinate as initial treatment of hostile and aggressive schizophrenic criminal offenders. *J Clin Pharmacol.* sept 1982;22(8-9):366-70.
672. Tuason VB. A comparison of parenteral loxapine and haloperidol in hostile and aggressive acutely schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* mars 1986;47(3):126-9.
673. Paprocki J, Versiani M. A double-blind comparison between loxapine and haloperidol by parenteral route in acute schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp.* janv 1977;21(1):80-100.

674. Fruensgaard K, Korsgaard S, Jorgensen H, Jensen K. Loxapine versus haloperidol parenterally in acute psychosis with agitation. A double-blind study. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1977;56(4):256-64.
675. Garnier Y. [The treatment with tiparide of the agitation and aggressivity of oligophrenic patients (author's transl)]. *Sem Hopitaux Organe Fonde Par Assoc Enseign Med Hopitaux Paris.* 8 nov 1978;54(37-40):1149-50.
676. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 avr 2010;(4):CD007445.
677. Simeon J, Wadud A, Itil T. A comparison of phenothiazines in managing aggressive episodes in schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry.* sept 1975;26(9):574.
678. Muskin PR, Mellman LA, Kornfeld DS. A « new » drug for treating agitation and psychosis in the general hospital: chlorpromazine. *Gen Hosp Psychiatry.* nov 1986;8(6):404-10.
679. Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2012;(4):CD000525.
680. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry.* mars 2001;62(3):153-7.
681. Hovens JE, Dries PJT, Melman CTM, Wapenaar RJC, Loonen AJM. Oral risperidone with lorazepam versus oral zuclopenthixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis

- in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 2005;19(1):51-7.
682. Lejeune J, Larmo I, Chrzanowski W, Witte R, Karavatos A, Schreiner A, et al. Oral risperidone plus oral lorazepam versus standard care with intramuscular conventional neuroleptics in the initial phase of treating individuals with acute psychosis. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2004;19(5):259-69.
683. Ostinelli EG, Hussein M, Ahmed U, Rehman FU, Miramontes K, Adams CE. Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev.* 10 2018;4:CD009412.
684. San L, Arranz B, Querejeta I, Barrio S, De la Gándara J, Pérez V. A naturalistic multicenter study of intramuscular olanzapine in the treatment of acutely agitated manic or schizophrenic patients. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* déc 2006;21(8):539-43.
685. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2005;(2):CD003729.
686. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE, TREC-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 27 oct 2007;335(7625):865.
687. Villari V, Rocca P, Fonzo V, Montemagni C, Pandullo P, Bogetto F. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15 févr 2008;32(2):405-13.

688. Ostinelli EG, Jajawi S, Spyridi S, Sayal K, Jayaram MB. Aripiprazole (intramuscular) for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev.* 08 2018;1:CD008074.
689. Jensen C, Curtis J, Lappin J. Acute tranquilisation in young people with first-episode psychosis: Let's start low, go slow. *Aust N Z J Psychiatry.* déc 2016;50(12):1204-5.
690. Witzel JG, Gubka U, Weisser H, Bogerts B. Antipsychotic polypharmacy in the emergency treatment of highly aggressive schizophrenic prisoners - a retrospective study. *Int J Prison Health.* 2008;4(2):96-103.
691. Griffith JL. Treatment of episodic behavioral disorders with rapidly absorbed benzodiazepines. *J Nerv Ment Dis.* mai 1985;173(5):312-5.
692. Ward ME, Saklad SR, Ereshefsky L. Lorazepam for the treatment of psychotic agitation. *Am J Psychiatry.* sept 1986;143(9):1195-6.
693. Baranchik S, Stryjer R, Weizman A, Shelef A. Add-on benzodiazepines for psychosis-induced aggression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019;34(3):119-23.
694. Wroblewski BA, Joseph AB. Intramuscular midazolam for treatment of acute seizures or behavioral episodes in patients with brain injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 1992;55(4):328-9.
695. Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 avr 2013;(4):CD003079.
696. Zaman H, Sampson S, Beck A, Sharma T, Clay F, Spyridi S, et al. Benzodiazepines for Psychosis-Induced Aggression or Agitation. *Schizophr Bull.* 20 2018;44(5):966-9.

697. Riddell J, Tran A, Bengiamin R, Hendey GW, Armenian P. Ketamine as a first-line treatment for severely agitated emergency department patients. *Am J Emerg Med.* juill 2017;35(7):1000-4.
698. Bachenberg KL. Oral ketamine for the management of combative autistic adult. *Anesthesiology.* août 1998;89(2):549-50.
699. Hopper AB, Vilke GM, Castillo EM, Campillo A, Davie T, Wilson MP. Ketamine use for acute agitation in the emergency department. *J Emerg Med.* juin 2015;48(6):712-9.
700. Qalbani M, De León OA. Intravenous valproate treatment of uncontrollable aggression: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2007;27(5):529-31.
701. Hameer O, Collin K, Ensom MH, Lomax S. Evaluation of droperidol in the acutely agitated child or adolescent. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* nov 2001;46(9):864-5.
702. Hazaray E, Ehret J, Posey DJ, Petti TA, McDougale CJ. Intramuscular ziprasidone for acute agitation in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(3):464-70.
703. Staller JA. Intramuscular ziprasidone in youth: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(4):590-2.
704. Khan SS, Mican LM. A naturalistic evaluation of intramuscular ziprasidone versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation and aggression in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2006;16(6):671-7.
705. Hilty DM, Rodriguez GD, Hales RE. Intravenous valproate for rapid stabilization of agitation in neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(3):365-6.

706. Ladavac AS, Dubin WR, Ning A, Stuckeman PA. Emergency management of agitation in pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry*. févr 2007;29(1):39-41.
707. Itil TM, Wadud A. Treatment of human aggression with major tranquilizers, antidepressants, and newer psychotropic drugs. *J Nerv Ment Dis*. févr 1975;160(2-1):83-99.
708. O'Shanick GJ. Emergency psychopharmacology. *Am J Emerg Med*. mars 1984;2(2):164-70.
709. Kerr IB, Taylor D. Acute disturbed or violent behaviour: principles of treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 1997;11(3):271-7.
710. Humble F, Berk M. Pharmacological management of aggression and violence. *Hum Psychopharmacol*. août 2003;18(6):423-36.
711. Citrome L, Green L. The dangerous agitated patient. What to do right now. *Postgrad Med*. 1 févr 1990;87(2):231-6.
712. Castle D, Daniel J, Knott J, Fielding J, Goh J, Singh B. Development of clinical guidelines for the pharmacological management of behavioural disturbance and aggression in people with psychosis. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr*. sept 2005;13(3):247-52.
713. Patel MX, Sethi FN, Barnes TR, Dix R, Dratcu L, Fox B, et al. Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: De-escalation and rapid tranquillisation. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2018;32(6):601-40.
714. Citrome L. New treatments for agitation. *Psychiatr Q*. 2004;75(3):197-213.

715. San L. [Clinical and therapeutic aspects of agitation]. *L'Encephale*. juin 2007;33 Pt 3:S375-379.
716. Rund DA, Ewing JD, Mitzel K, Votolato N. The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *J Emerg Med*. oct 2006;31(3):317-24.
717. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J EMJ*. juill 2003;20(4):339-46.
718. Bak M, Weltens I, Bervoets C, De Fruyt J, Samochowiec J, Fiorillo A, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2019;57:78-100.
719. Foley S. Short-term pharmaceutical management of the violent/aggressive patient in the emergency department. *J Emerg Nurs*. sept 2010;36(5):504-6.
720. Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, et al. Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation. *BMC Psychiatry*. 08 2017;17(1):328.
721. Mantovani C, Migon MN, Alheira FV, Del-Ben CM. [Management of the violent or agitated patient]. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. oct 2010;32 Suppl 2:S96-103.
722. Sorrentino A. Chemical restraints for the agitated, violent, or psychotic pediatric patient in the emergency department: controversies and recommendations. *Curr Opin Pediatr*. avr 2004;16(2):201-5.
723. Podobnik J, Foller Podobnik I, Grgic N, Marcinko D, Pivac N. The effect of add-on treatment with quetiapine on measures of depression, aggression, irritability and suicidal

- tendencies in children and adolescents. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2012;220(3):639-41.
724. Barker P, Fraser IA. A controlled trial of haloperidol in children. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 1968;114(512):855-7.
725. Cunningham MA, Pillai V, Rogers WJ. Haloperidol in the treatment of children with severe behaviour disorders. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 1968;114(512):845-54.
726. Faretra G, Dooher L, Dowling J. Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. *Am J Psychiatry*. mai 1970;126(11):1670-3.
727. Bucci L. Treatment of an aggressive, compulsive adolescent with sultopride. *Am J Psychiatry*. juill 1985;142(7):882-3.
728. Cesena M, Gonzalez-Heydrich J, Szigethy E, Kohlenberg TM, DeMaso DR. A case series of eight aggressive young children treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(4):337-45.
729. Buitelaar JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(1):19-26.
730. Campbell M, Fish B, Korein J, Shapiro T, Collins P, Koh C. Lithium and chlorpromazine: a controlled crossover study of hyperactive severely disturbed young children. *J Autism Child Schizophr*. sept 1972;2(3):234-63.
731. Miller L, Riddle MA, Pruitt D, Zachik A, dosReis S. Antipsychotic treatment patterns and aggressive behavior among adolescents in residential facilities. *J Behav Health Serv Res*. janv 2013;40(1):97-110.

732. Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV, Stewart JW, Quitkin FM, Klein DF. Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. *J Clin Psychiatry*. janv 1997;58(1):12-5.
733. Blader JC. Pharmacotherapy and postdischarge outcomes of child inpatients admitted for aggressive behavior. *J Clin Psychopharmacol*. août 2006;26(4):419-25.
734. Silva RR, Campbell M, Golden RR, Small AM, Pataki CS, Rosenberg CR. Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28(3):319-26.
735. Campbell M, Cohen IL, Small AM. Drugs in aggressive behavior. *J Am Acad Child Psychiatry*. mars 1982;21(2):107-17.
736. van Schalkwyk GI, Lewis AS, Beyer C, Johnson J, van Rensburg S, Bloch MH. Efficacy of antipsychotics for irritability and aggression in children: a meta-analysis. *Expert Rev Neurother*. oct 2017;17(10):1045-53.
737. Altman H, Mehta D, Evenson RC, Sletten IW. Behavioral effects of drug therapy on psychogeriatric inpatients. II. Multivitamin supplement. *J Am Geriatr Soc*. juin 1973;21(6):249-52.
738. Brenner HD, Alberti L, Keller F, Schaffner L. Pharmacotherapy of agitational states in psychiatric gerontology: double-blind study: febarbamat-pipamperon. *Neuropsychobiology*. 1984;11(3):187-90.
739. Tiwary CM. Letter: Testosterone, L.H.R.H., and behaviour. *Lancet Lond Engl*. 18 mai 1974;1(7864):993.

740. O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FCW. Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. *Physiol Behav.* 1 avr 2002;75(4):557-66.
741. Altshuler KZ, Abdullah S, Rainer JD. Lithium and aggressive behavior in patients with early total deafness. *Dis Nerv Syst.* juill 1977;38(7):521-4.
742. Hamazaki T, Sawazaki S, Nagao Y, Kuwamori T, Yazawa K, Mizushima Y, et al. Docosahexaenoic acid does not affect aggression of normal volunteers under nonstressful conditions. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lipids.* juill 1998;33(7):663-7.
743. Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* avr 2006;18(2):107-18.
744. Wilkinson CJ. Effects of diazepam (Valium) and trait anxiety on human physical aggression and emotional state. *J Behav Med.* mars 1985;8(1):101-14.
745. Bond AJ. Pharmacological manipulation of aggressiveness and impulsiveness in healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 1992;16(1):1-7.
746. Spiga R, Cherek DR, Roache JD, Cowan KA. The effects of codeine on human aggressive responding. *Int Clin Psychopharmacol.* juill 1990;5(3):195-204.
747. Alcorn JL, Green CE, Schmitz J, Lane SD. Effects of oxytocin on aggressive responding in healthy adult men. *Behav Pharmacol.* déc 2015;26(8 Spec No):798-804.
748. Liu J, Zhong R, Xiong W, Liu H, Eisenegger C, Zhou X. Melatonin increases reactive aggression in humans. *Psychopharmacology (Berl).* oct 2017;234(19):2971-8.

749. Berends YR, Tulen JHM, Wierdsma AI, van Pelt J, Feldman R, Zagoory-Sharon O, et al. Intranasal administration of oxytocin decreases task-related aggressive responses in healthy young males. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:147-54.
750. Ne'eman R, Perach-Barzilay N, Fischer-Shofty M, Atias A, Shamay-Tsoory SG. Intranasal administration of oxytocin increases human aggressive behavior. *Horm Behav*. avr 2016;80:125-31.
751. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2000;57(2):133-40; discussion 155-156.
752. Olson MB, Kelsey SF, Matthews KA, Bairey Merz CN, Eteiba W, McGorray SP, et al. Lipid-lowering medication use and aggression scores in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Womens Health* 2002. mars 2008;17(2):187-94.
753. Ratey JJ, Sorgi P, O'Driscoll GA, Sands S, Daehler ML, Fletcher JR, et al. Nadolol to treat aggression and psychiatric symptomatology in chronic psychiatric inpatients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. févr 1992;53(2):41-6.
754. Alpert M, Allan ER, Citrome L, Laury G, Sison C, Sudilovsky A. A double-blind, placebo-controlled study of adjunctive nadolol in the management of violent psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):367-71.
755. Silver JM, Yudofsky SC, Slater JA, Gold RK, Stryer BL, Williams DT, et al. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(3):328-35.

756. Schorer CE. Behavioral efficacy of propranolol in black patients. *J Natl Med Assoc.* févr 1987;79(2):221-2.
757. Haspel T. Beta-blockers and the treatment of aggression. *Harv Rev Psychiatry.* févr 1995;2(5):274-81.
758. Luchins DJ. Carbamazepine for the violent psychiatric patient. *Lancet Lond Engl.* 2 avr 1983;1(8327):766.
759. Israel M, Beaudry P. Carbamazepine in psychiatry: a review. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* oct 1988;33(7):577-84.
760. Young JL, Hillbrand M. Carbamazepine lowers aggression: a review. *Bull Am Acad Psychiatry Law.* 1994;22(1):53-61.
761. Mattes JA. Medications for aggressiveness in prison: focus on oxcarbazepine. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2012;40(2):234-8.
762. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry.* févr 2000;61(2):123-8.
763. Monroe RR. Anticonvulsants in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis.* févr 1975;160(2-1):119-26.
764. Barratt ES. The use of anticonvulsants in aggression and violence. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29(1):75-81.
765. Sheard MH. The effect of lithium and other ions on aggressive behavior. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1978;13:53-68.

766. Marini JL, Sheard MH. Antiaggressive effect of lithium ion in man. *Acta Psychiatr Scand.* avr 1977;55(4):269-86.
767. Wickham EA, Reed JV. Lithium for the control of aggressive and self-mutilating behaviour. *Int Clin Psychopharmacol.* juill 1987;2(3):181-90.
768. Lena B. Lithium in child and adolescent psychiatry. *Arch Gen Psychiatry.* 20 juill 1979;36(8 Spec No):854-5.
769. Scahill L, Farkas L, Hamrin V. Lithium in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs Off Publ Assoc Child Adolesc Psychiatr Nurses Inc.* juin 2001;14(2):89-93.
770. Vetró A, Szentistványi I, Pallag L, Vargha M, Szilárd J. Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity. *Neuropsychobiology.* 1985;14(3):121-7.
771. Gram LF, Rafaelsen OJ. Lithium treatment of psychotic children and adolescents. A controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand.* 1972;48(3):253-60.
772. Morrison SD, Erwin CW, Gianturco DT, Gerber CJ. Effect of lithium on combative behavior in humans. *Dis Nerv Syst.* mars 1973;34(3):186-9.
773. Kraus JE, Sheitman BB. Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic groups. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(1):36-44.
774. Gelly F, Chambon O, Marie-Cardine M. [Long-term clinical experience with clozapine]. *L'Encephale.* oct 1997;23(5):385-96.

775. De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* janv 2006;21(1):21-8.
776. Bhana N, Spencer CM. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging.* juin 2000;16(6):451-71.
777. DiMascio A. The effects of benzodiazepines on aggression: reduced or increased? *Psychopharmacologia.* 21 mai 1973;30(2):95-102.
778. Azcarate CL. Minor tranquilizers in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis.* févr 1975;160(2-1):100-7.
779. Lion JR. Benzodiazepines in the treatment of aggressive patients. *J Clin Psychiatry.* févr 1979;40(2):70-1.
780. Albrecht B, Staiger PK, Hall K, Miller P, Best D, Lubman DI. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* déc 2014;48(12):1096-114.
781. Bond AJ. Antidepressant treatments and human aggression. *Eur J Pharmacol.* 5 déc 2005;526(1-3):218-25.
782. Insel TR, Zohar J, Benkelfat C, Murphy DL. Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;600:574-85; discussion 585-586.
783. Tauscher-Wisniewski S, Nilsson M, Caldwell C, Plewes J, Allen AJ. Meta-analysis of aggression and/or hostility-related events in children and adolescents treated with

- fluoxetine compared with placebo. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* oct 2007;17(5):713-8.
784. Ekhardt C, Matic M, Kant A, van Puijenbroek E, Schaik R van. CYP450 genotype and aggressive behavior on selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics.* mai 2017;18(7):613-20.
785. Heiligenstein JH, Beasley CM, Potvin JH. Fluoxetine not associated with increased aggression in controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(4):277-80.
786. Walsh MT, Dinan TG. Selective serotonin reuptake inhibitors and violence: a review of the available evidence. *Acta Psychiatr Scand.* août 2001;104(2):84-91.
787. Allen RP, Safer D, Covi L. Effects of psychostimulants on aggression. *J Nerv Ment Dis.* févr 1975;160(2-1):138-45.
788. Hamazaki T, Hamazaki K. Fish oils and aggression or hostility. *Prog Lipid Res.* juill 2008;47(4):221-32.
789. Young SN. The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1615):20110375.
790. Volavka J, Crouner M, Brizer D, Convit A, Van Praag H, Suckow RF. Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry.* 15 oct 1990;28(8):728-32.
791. de Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:175-92.
792. Itil TM, Mukhopadhyay S. Pharmacological management of human violence. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1978;13:139-58.

793. Conn LM, Lion JR. Pharmacologic approaches to violence. *Psychiatr Clin North Am.* déc 1984;7(4):879-86.
794. Comai S, Tau M, Pavlovic Z, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2012;32(2):237-60.
795. Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr.* oct 2014;19(5):411-8.
796. Citrome L, Volavka J. Pharmacological management of acute and persistent aggression in forensic psychiatry settings. *CNS Drugs.* 1 déc 2011;25(12):1009-21.
797. Buckley PF. The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 10:52-60.
798. Newman WJ. Psychopharmacologic management of aggression. *Psychiatr Clin North Am.* déc 2012;35(4):957-72.
799. Meyer JM, Cummings MA, Proctor G, Stahl SM. Psychopharmacology of Persistent Violence and Aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(4):541-56.
800. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am.* juin 1997;20(2):427-51.
801. Pabis DJ, Stanislav SW. Pharmacotherapy of aggressive behavior. *Ann Pharmacother.* mars 1996;30(3):278-87.
802. Conacher GN. Pharmacotherapy of the aggressive adult patient. *Int J Law Psychiatry.* 1988;11(2):205-12.

803. Bassarath L. Medication strategies in childhood aggression: a review. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* juill 2003;48(6):367-73.
804. Calles JL. Psychopharmacologic control of aggression and violence in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* févr 2011;58(1):73-84, x.
805. Gurnani T, Ivanov I, Newcorn JH. Pharmacotherapy of Aggression in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* févr 2016;26(1):65-73.
806. Steiner H, Saxena K, Chang K. Psychopharmacologic strategies for the treatment of aggression in juveniles. *CNS Spectr.* avr 2003;8(4):298-308.
807. Barzman DH, Findling RL. Pharmacological treatment of pathologic aggression in children. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* avr 2008;20(2):151-7.
808. McDaniel KD. Pharmacologic treatment of psychiatric and neurodevelopmental disorders in children and adolescents (Part 1). *Clin Pediatr (Phila).* févr 1986;25(2):65-71.
809. Nevels RM, Dehon EE, Alexander K, Gontkovsky ST. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with primary neuropsychiatric disorders: a review of current and potentially promising treatment options. *Exp Clin Psychopharmacol.* avr 2010;18(2):184-201.
810. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* févr 2015;60(2):42-51.

811. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2: antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. févr 2015;60(2):52-61.
812. Campbell M, Anderson LT, Green WH. Behavior-disordered and aggressive children: new advances in pharmacotherapy. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. déc 1983;4(4):265-71.
813. Turgay A. Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. juill 2004;4(4):623-32.
814. Cummings MR, Miller BD. Pharmacologic management of behavioral instability in medically ill pediatric patients. *Curr Opin Pediatr*. oct 2004;16(5):516-22.
815. Schur SB, Sikich L, Findling RL, Malone RP, Crismon ML, Derivan A, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part I: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 2003;42(2):132-44.
816. Pappadopulos E, Macintyre Ii JC, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 2003;42(2):145-61.
817. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E, Chait A, Crystal S, Jensen PS, et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics*. juin 2012;129(6):e1577-1586.
818. Pine DS, Cohen E. Therapeutics of aggression in children. *Paediatr Drugs*. sept 1999;1(3):183-96.

819. Gilligan J, Lee B. The psychopharmacologic treatment of violent youth. *Ann N Y Acad Sci.* déc 2004;1036:356-81.
820. Staller JA. Psychopharmacologic treatment of aggressive preschoolers: a chart review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30 janv 2007;31(1):131-5.
821. Tardiff K. A survey of drugs used in the management of assaultive inpatients. *Bull Am Acad Psychiatry Law.* 1983;11(3):215-22.
822. Stone-Brown K, Naji M, Francioni A, Myers K, Samarendra H, Mushtaq-Chaudhry H, et al. Psychotropic prescribing in seriously violent men with schizophrenia or personality disorder in a UK high security hospital. *CNS Spectr.* févr 2016;21(1):60-9.
823. McLaren S, Browne FW, Taylor PJ. A study of psychotropic medication given « as required » in a regional secure unit. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 1990;156:732-5.
824. Georgieva I, Mulder CL, Noorthoorn E. Reducing seclusion through involuntary medication: a randomized clinical trial. *Psychiatry Res.* 30 janv 2013;205(1-2):48-53.
825. Mauri MC, Rovera C, Paletta S, De Gaspari IF, Maffini M, Altamura AC. Aggression and psychopharmacological treatments in major psychosis and personality disorders during hospitalisation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15 août 2011;35(7):1631-5.
826. Walsh WJ, Glab LB, Haakenson ML. Reduced violent behavior following biochemical therapy. *Physiol Behav.* 15 oct 2004;82(5):835-9.
827. Marcotte DE, Markowitz S. A cure for crime? Psycho-pharmaceuticals and crime trends. *J Policy Anal Manag J Assoc Public Policy Anal Manag.* 2010;30(1):29-56.

828. Goldstein MR, Mascitelli L. Is violence in part a lithium deficiency state? *Med Hypotheses*. avr 2016;89:40-2.
829. Goedhard LE, Stolker JJ, Nijman HLI, Egberts TCG, Heerdink ER. Trials assessing pharmacotherapeutic management of aggression in psychiatric patients: comparability with clinical practice. *Pharmacopsychiatry*. août 2010;43(6):205-9.
830. Article 222-22 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043409030/
831. Coccaro E. *Aggression: Psychiatric Assessment and Treatment*. CRC Press; 2003. 403 p.
832. Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry*. déc 1976;133(12):1409-13.
833. Mesquita M. Aux frontières de l'autisme et de la psychose infantile. La place d'importance de la psychanalyse dans le champ de la psychiatrie de l'enfant. *Rev Enfance Adolesc*. 21 déc 2015;n° 92(2):135-48.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom :GILLE..... Prénom :Arnaud.....

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

ÀStrasbourg....., le30/05/2022.....

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.