



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt des psychostimulants dans la prise en charge de l'hyperphagie
boulimique et de la boulimie : une revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre à 18h
au Pôle Recherche

Par Astrid Jacquemet

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Louise CARTON

Liste des abréviations

ACSA : *Amphetamine Cessation Symptom Assessment*
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA : *American Psychological Association*
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BED : *Binge Eating Disorder*
BES : *Binge Eating Scale*
BN : *Bulimia Nervosa*
GFCQ : *General Food Cravings Questionnaire*
CGI-S : *Clinical Global Impressions- Severity of Illness Scale*
C-SSRS : *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*
DAT : *Dopamine transporter*
DM : Différence Moyenne
DMS : Différence Moyenne Standardisée
DR : Différence de Risque
DS : Déviation Standard
DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EAT : *Eating Attitude Test*
ECG : Électrocardiogramme
ECR : Essai Clinique Randomisé
EDE-Q : *Eating Disorder Examination Questionnaire*
EI : Effets Indésirables
EPC : *Evidence-Based Practice Center*
ESPT : État de Stress Post Traumatique
EVA : Échelle Visuelle Analogique
FC : Fréquence Cardiaque
FDA : Food and Drug Administration
GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HAS : Haute Autorité de Santé
IMC : Index de Masse Corporelle
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
LDX : Lisdexamfétamine
LP : Libération Prolongée

MPH : Méthylphénidate

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

NSTEMI : Infarctus du Myocarde sans élévation du segment ST

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

QALY : *Quality-Adjusted Life Year*

RR : Risque Relatif

SAHOS : Syndrome d'Apnées/Hypopnées Obstructif du Sommeil

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SDS : *Sheehan Disability Scale*

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TCA : Troubles des conduites alimentaires

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention et Hyperactivité

TSV : Tachycardie Supra Ventriculaire

VMAT2 : Transporteur Vésiculaire des Monoamines 2

WFSBP : *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*

YBOCS-BE : *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for Binge Eating*

Table des matières

Table des matières

RÉSUMÉ.....	11
INTRODUCTION.....	13
I. Boulimie et hyperphagie boulimique.....	13
I.1. Critères diagnostiques.....	13
I.2. Épidémiologie.....	14
I.3. Comorbidités.....	14
I.3.1. Comorbidités psychiatriques.....	14
I.3.2. Comorbidités et complications somatiques.....	15
I.4. Coût social.....	16
I.5. Neurobiologie.....	16
I.6. Thérapeutiques existantes et recommandations de prise en charge.....	17
I.6.1. Thérapeutiques existantes.....	17
I.6.2. Recommandations internationales.....	19
II. Psychostimulants.....	22
II.1. Historique des traitements amphétaminiques.....	22
II.2. Biochimie.....	25
II.2.1. Psychostimulants amphétaminiques.....	25
II.2.2. Psychostimulants non amphétaminiques.....	26
II.3. Pharmacologie.....	26
II.3.1. Amphétamines.....	26
II.3.2. Lisdexamfétamine.....	27
II.3.3. Méthylphénidate.....	27
II.3.4. Modafinil.....	27
II.3.5. Armodafinil.....	28
II.4. Indications et lieux de commercialisation des psychostimulants.....	29
III. Rationnel d'utilisation des psychostimulants dans la boulimie et l'hyperphagie boulimique.....	30
OBJECTIFS.....	32
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	33
RÉSULTATS.....	36
I. Articles inclus.....	36
II. Intérêts des psychostimulants dans l'hyperphagie boulimique.....	38
II.1. Résultats issus de cas cliniques.....	38
II.2. Résultats issus d'essais cliniques (Tableau IV).....	38
II.2.1. Lisdexamfétamine.....	38
II.2.1.1. Efficacité.....	38
II.2.1.2. Analyses secondaires et analyses post-hoc.....	41
II.2.1.3. Sécurité.....	42
II.2.2. Méthylphénidate.....	44
II.2.2.1. Efficacité.....	44
II.2.2.2. Facteurs influençant la réponse au méthylphénidate.....	45
II.2.2.3. Sécurité.....	47
II.2.3. Armodafinil.....	47
II.2.3.1. Efficacité.....	47
II.2.3.2. Sécurité.....	48
II.2. Résultats issus de méta-analyses (Tableau VI).....	59
II.2.1. Efficacité.....	59
II.2.2. Sécurité.....	62

III. Intérêts des psychostimulants dans la boulimie.....	68
III.1. Résultats issus de cas cliniques (tableau VII).....	68
III.1.1. Efficacité.....	68
III.1.2. Sécurité.....	69
III.2. Résultats issus d'un essai clinique (tableau VIII).....	78
DISCUSSION.....	80
I. Synthèse des résultats.....	80
I.1. Hyperphagie boulimique.....	80
I.1.1. Efficacité.....	80
I.1.2. Profil de sécurité.....	82
I.2. Boulimie.....	88
I.2.1. Efficacité.....	88
I.2.2. Profil de sécurité.....	89
II. Place des psychostimulants dans la stratégie de prise en charge.....	90
II.1. Hyperphagie boulimique.....	90
II.1.1. Psychostimulants versus psychothérapies.....	90
II.1.2. Psychostimulants versus antidépresseurs.....	92
II.1.3. Psychostimulants versus topiramate.....	92
II.1.4. Conclusion.....	93
II.2. Boulimie.....	94
II.2.1. Psychostimulants versus psychothérapies.....	94
II.2.2. Psychostimulants versus autres traitements pharmacologiques.....	94
II.2.3. Conclusion.....	95
III. Limites.....	96
III.1. Limites des études incluses dans la revue.....	96
III.1.1. Hyperphagie boulimique.....	96
III.1.2. Boulimie.....	98
III.2. Limites de la revue de la littérature.....	99
IV. Perspectives.....	99
CONCLUSION.....	101
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103

RÉSUMÉ

Introduction : L'hyperphagie boulimique et la boulimie sont des pathologies dont les traitements actuels restent limités et l'efficacité partielle, soulignant la nécessité d'options thérapeutiques supplémentaires. Les psychostimulants sont utilisés actuellement en France dans d'autres indications et pourraient être une perspective intéressante dans le traitement de ces pathologies. Notre objectif était de dresser un état des lieux des recherches ayant évalué l'intérêt des psychostimulants dans ces deux pathologies à travers une revue systématique de la littérature.

Méthodes : La base de données Pubmed a été explorée jusqu'à juin 2019 en utilisant l'algorithme suivant (*psychostimulant OR methylphenidate OR amphetamine OR lisdexamfetamine OR dexamphetamine OR modafinil*) AND (*eating disorder OR bulimia nervosa OR binge eating disorder*). Les cas cliniques, essais cliniques et méta-analyses en lien avec l'objectif de notre étude ont été inclus.

Résultats : A partir des 305 articles identifiés, neuf cas cliniques, dix essais cliniques et cinq méta-analyses ont été inclus, la plupart ont étudié l'hyperphagie boulimique et plus spécifiquement l'utilisation de la lisdexamfétamine dans cette indication. Peu d'études se sont intéressées à l'usage d'autres psychostimulants. Dans l'hyperphagie boulimique, la lisdexamfétamine a montré une efficacité sur la réduction du nombre de binge par semaine, sur la perte de poids, sur le taux de rémission et sur la composante obsessionnelle-compulsive. Dans la boulimie, les psychostimulants ont montré un intérêt dans une série de cas cliniques sur la réduction des épisodes de binge et de purge, chez les patients ayant ou non un TDAH comorbide. Malgré un profil de sécurité globalement favorable, le traitement par psychostimulant était associé à un taux d'interruption plus élevé que le placebo. Quelques effets indésirables cardiovasculaires rares mais graves ont été décrits sous psychostimulants.

Conclusion : En dehors de l'usage de la lisdexamfétamine dans l'hyperphagie boulimique, peu d'études ont évalué l'intérêt des psychostimulants dans les TCA. Bien que les résultats préliminaires semblent en faveur d'un intérêt de tels traitements, des études supplémentaires semblent nécessaires.

INTRODUCTION

I. Boulimie et hyperphagie boulimique

I.1. Critères diagnostiques

L'hyperphagie boulimique (*binge eating disorder* : BED) est caractérisée par la survenue d'épisodes récurrents d'hyperphagie incontrôlée, définie par l'absorption de grandes quantités de nourriture dans un temps restreint (en anglais, *binge*). Cependant, contrairement à la boulimie, ils ne sont pas associés à la mise en œuvre de comportements compensatoires pour éviter la prise de poids. Les épisodes d'hyperphagie boulimique se produisent au moins une fois par semaine, pendant au moins trois mois consécutifs. Les patients souffrant de BED présentent une perturbation excessive de l'estime de soi par la forme du corps et le poids. Les sujets atteints de BED présentent en général un surpoids ou une obésité ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (1,2).

La boulimie (*Bulimia Nervosa* : BN) est une pathologie caractérisée par la survenue d'épisodes récurrents d'hyperphagie incontrôlée, associés à la mise en œuvre de comportements compensatoires pour éviter la prise de poids : vomissements provoqués, emploi abusif de laxatifs, diurétiques ou autres médicaments, jeûne, exercice physique excessif. Les épisodes de boulimie se produisent au moins une fois par semaine, pendant au moins trois mois consécutifs. Les patients souffrant de boulimie présentent également une perturbation excessive de l'estime de soi par la forme du corps et le poids (1,2). Ce

trouble n'arrive pas exclusivement après une période d'anorexie mentale. Les sujets boulimiques ont généralement un poids égal ou supérieur au poids minimal ($IMC \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$) (2).

I.2. Épidémiologie

La prévalence vie entière de l'hyperphagie boulimique est comprise entre 1,9 % chez les femmes et 0,3 % chez les hommes en Europe et aux États-Unis entre 3,5 % chez les femmes et 2 % chez les hommes (3,4). Elle affecte aux États-Unis 2,3 % des adolescentes et 0,8 % des adolescents entre 13 et 18 ans (4). Tandis que la boulimie survient davantage au cours de l'adolescence, l'hyperphagie boulimique apparaît souvent à l'âge adulte (âge de début médian 21 ans), et ce, tant chez les hommes que chez les femmes (4). Contrairement aux autres troubles des conduites alimentaires (TCA) qui affectent en très grande majorité des femmes, 40 % des personnes qui souffrent d'hyperphagie boulimique sont des hommes (5,6).

La prévalence vie entière de la boulimie selon les critères du DSM-IV est estimée de 1 à 3 % chez les femmes et de 0,1 % à 0,5 % chez les hommes, le sex ratio étant de 1/3 (3). Si on applique la nouvelle définition du DSM-5 (la fréquence des crises de boulimie varie de trois à une par semaine) alors la prévalence de la boulimie augmente d'environ un tiers (6). L'âge de début moyen de la boulimie est de 18 ans avec une augmentation de l'incidence chez les 15-19 ans (4).

I.3. Comorbidités

I.3.1. Comorbidités psychiatriques

Plus de 70% des personnes atteintes de boulimie et d'hyperphagie boulimique signalent des troubles psychiatriques comorbides : troubles anxieux (> 50%), troubles de l'humeur

(> 40%) et trouble de l'usage de substances (> 10%) (7,8).

De plus, les sujets avec une hyperphagie boulimique seraient cinq fois plus susceptibles de présenter une tentative de suicide que la population générale avec une prévalence vie entière de tentative de suicide de 22,9% (contre 31,4% pour la boulimie) (9,10). Cependant, il existe peu de données sur la mortalité liée au suicide dans l'hyperphagie boulimique (11–13). De même, le risque suicidaire est très élevé chez les personnes souffrant de boulimie : de 7 à 31 fois plus fréquent qu'en population générale avec 23 % des décès qui seraient dus à un suicide (14,15).

I.3.2. Comorbidités et complications somatiques

La boulimie et l'hyperphagie boulimique sont associées à un risque accru de comorbidités physiques, notamment le diabète, l'hypertension artérielle, les troubles cardiovasculaires, les dorsalgies, les cervicalgies, les céphalées chroniques et d'autres types de douleurs chroniques (4,16–18). De plus, l'hyperphagie boulimique est un facteur de risque d'obésité à laquelle elle est fréquemment associée. Elle prédispose au risque de syndrome métabolique, indépendamment de l'obésité associée (19). La mortalité de l'hyperphagie boulimique a été peu étudiée (11). L'obésité et plus spécifiquement l'obésité morbide liée au BED augmente le risque de mortalité, mais l'effet spécifique du BED sur la mortalité est cependant difficile à quantifier (20,21).

La boulimie est associée à des complications somatiques en lien avec les types de stratégies de contrôle de poids mises en place (vomissements provoqués, emploi abusif de laxatifs ou diurétiques, ...) et leurs fréquences. Il s'agit le plus souvent de complications dentaires, digestives, cardiaques pouvant devenir irréversibles (22). Les causes fréquentes de décès de personnes boulimiques sont l'hypokaliémie, l'arythmie cardiaque, ou encore la rupture digestive (22).

I.4. Coût social

La boulimie et l'hyperphagie boulimique ont un impact important sur la qualité de vie liée à la santé et sont également associées à des taux d'utilisation des soins de santé élevés (23). La mesure de l'impact de ces troubles sur les individus et la société par ailleurs inclue leur coût indirect et leur coût d'opportunité puisque ces troubles touchent des sujets jeunes. Ils constituent ainsi un obstacle à la réalisation de leurs projets, ainsi qu'à leur insertion sociale et ont des conséquences multiples sur la vie familiale (24).

I.5. Neurobiologie

Les bases neurobiologiques de l'hyperphagie boulimique ne sont pas encore pleinement élucidées. Les sujets souffrant de BED présentent une impulsivité et une compulsivité accrues, une altération de la sensibilité à la récompense (25–28), ainsi que des biais attentionnels concernant les stimuli alimentaires et des altérations de certaines fonctions cognitives (29–33). Plusieurs circuits cérébraux sembleraient impliqués dans l'hyperphagie boulimique : le striatum ventral, qui sous-tend les comportements de recherche de buts, la motivation et la sensibilité à la récompense; le striatum dorsal, qui sous-tend les comportements habituels et compulsifs; le cortex préfrontal, qui sous-tend les fonctions exécutives (34–37); et l'insula, qui sous-tend l'interception, la prise de décision, la perception du goût et la régulation de l'alimentation (38,39). Ces régions pourraient être liées au BED de la même manière qu'aux troubles de l'usage de substance et aux troubles du contrôle des impulsions (40–44). Bien que plusieurs systèmes de neurotransmission (dopaminergique, sérotoninergique, cholinergique, noradrénergique, GABAergique, opioïde et glutamatergique) soient vraisemblablement impliqués dans la physiopathologie du BED, la neuro-imagerie et les études pré-cliniques chez l'animal suggèrent qu'une altération de la fonction dopaminergique est un facteur important intervenant dans les comportements de binge (45–51). De même, des études de neuro-imagerie ont démontré

que la dopamine extracellulaire augmentait significativement, chez les sujets obèses avec un BED, par rapport aux sujets obèses sans BED, dans le noyau caudé et le putamen, lorsque des stimuli alimentaires étaient présentés aux sujets après une administration de méthylphénidate (pour amplifier les signaux dopaminergiques en bloquant la recapture de la dopamine) (52).

De même, les bases neurobiologiques de la boulimie ne sont pas encore pleinement élucidées. Plusieurs systèmes de neurotransmission seraient impliqués, principalement les systèmes dopaminergique et sérotoninergique (53,54). En effet, dans une étude de neuro-imagerie contrôlée par tomographie par émission de positrons (TEP), la libération de dopamine dans le striatum était significativement associée à la fréquence des crises de boulimie chez 17 sujets atteints de boulimie (55). Des études comportementales conduites chez l'homme (56,57) et des études de neuro-imagerie (58–63) sembleraient montrer une plus grande sensibilité à la récompense de nourriture et une attribution de grande valeur aux stimuli liée à la nourriture chez les patients atteints de boulimie. Ces derniers présenteraient également une impulsivité, une compulsivité accrue, et une perte de contrôle sur la consommation de nourriture en lien avec un déficit du contrôle inhibiteur (28,64–68).

I.6. Thérapeutiques existantes et recommandations de prise en charge

I.6.1. Thérapeutiques existantes

Hyperphagie Boulimique

Les options de traitement actuelles pour l'hyperphagie comprennent le traitement psychothérapeutique et le traitement pharmacologique. Des études randomisées ont démontré l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) dirigée par un thérapeute pour réduire la fréquence des binge et favoriser la rémission, avec des

avantages persistant pendant au moins un an après la fin du traitement (69,70). Cependant, il a été montré qu'au moins la moitié des patients étaient en rémission partielle après traitement psychothérapeutique, soulignant l'efficacité partielle de ce type de traitement (71).

Des essais contrôlés randomisés (ECR), analysant l'efficacité des traitements pharmacologiques dans la prise en charge du BED, ont mis en évidence une amélioration de la fréquence des binge avec des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) tels que la fluoxétine de 60 à 80 mg (69,72), la fluvoxamine de 50 à 300 mg (73), la sertraline de 50 à 200 mg (74), le citalopram de 40 à 60 mg (75), la duloxétine de 30 à 120 mg (76), et l'escitalopram de 10 à 30 mg (77). Cependant, dans les études, la plupart des IRS ne montraient pas d'influence significative sur la perte de poids à long terme mais étaient au contraire associés à un gain de poids sur le long terme (78). D'autres études contrôlées ou séries de cas ont montré quelques succès avec le baclofène (79), l'atomoxétine (80), la venlafaxine (81), et une combinaison de bupropion/naltrexone (82). Par ailleurs, des études randomisées évaluant un traitement anti-convulsivant, le topiramate, ont mis en évidence une amélioration de la fréquence des binge et une perte de poids sous traitement, avec des doses allant de 150 mg à 600 mg (83,84). Enfin, aux États-unis, la lisdexamfétamine (LDX), un traitement psychostimulant, est indiquée depuis 2015 dans le BED modéré à sévère de l'adulte (85,86). En France, aucun de ces traitements n'a l'AMM dans cette indication.

Boulimie

Les stratégies de traitement actuelles pour la prise en charge de la boulimie associent un traitement psychothérapeutique (comme la TCC) et/ou des traitements pharmacologiques. Plusieurs recommandations internationales préconisent l'utilisation de psychothérapies en première intention dans la prise en charge de la boulimie et plus spécifiquement la TCC

adaptée aux TCA, qui permet la réduction des conduites de binge et de purge (87,88). Cependant il a été montré que 50 à 70 % des patients présentaient des symptômes résiduels après traitement psychothérapeutique (71).

Les traitements pharmacologiques utilisés dans la boulimie sont superposables à ceux utilisés dans l'hyperphagie boulimique, notamment les IRS, mais ils ne sont pas tous également efficaces. Tout d'abord, la fluoxétine a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le traitement de la boulimie, après avoir démontré sa supériorité par rapport au placebo, dans la réduction de la fréquence des épisodes de binge et de purge, à une dose élevée de 60 mg/j (89). Cependant, le taux de rechute avec la fluoxétine était estimé à 19% à 3 mois et 33% à 12 mois. La fluvoxamine a également été étudiée dans le traitement de la boulimie mais les résultats n'étaient pas probants (90). D'autres types de traitements sembleraient intéressants dans la prise en charge de la boulimie. Marrazzi et al. et collègues (1995), dans un essai clinique avec schéma croisé, en double aveugle, ont mis en évidence un intérêt de la naltrexone, un antagoniste des opiacés, dans la réduction des épisodes de binge et de purge (91). Par ailleurs, un essai clinique randomisé a montré l'intérêt de l'odansétron, traitement antiémétique, antagoniste 5HT₃, dans la réduction des épisodes de binge et de purge. Enfin, le topiramate a également prouvé son efficacité dans le traitement de la boulimie mais son utilisation reste limitée en raison de sa tolérance réduite (le taux d'interruption du topiramate en raison d'effets indésirables s'élevant jusqu'à 50 % dans les études) (92). En France, seule la fluoxétine a l'AMM pour le traitement de la boulimie, à une dose recommandée de 60 mg/j, en complément d'une psychothérapie (93).

I.6.2. Recommandations internationales

Les recommandations internationales concernant la prise en charge de la boulimie et de l'hyperphagie boulimique sont très hétérogènes. Une revue systématique de la littérature

s'est intéressée à les comparer (94). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié le 12 septembre 2019 des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge de ces deux pathologies (95).

Hyperphagie boulimique

Six recommandations privilégiaient la psychothérapie en traitement de première ligne dans le prise en charge du BED, et plus spécifiquement la TCC (Allemagne, Australie, États-Unis, France, Pays-Bas, Royaume-Uni). L'utilisation d'antidépresseurs, et plus spécifiquement des IRS, était généralement recommandée en deuxième intention dans le traitement du BED, afin de réduire les épisodes de binge au moins à court terme (Australie, Espagne, France, Pays-Bas, États-Unis et la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* : WFSBP). En France, l'HAS recommande l'utilisation d'IRS en deuxième intention (en cas d'impossibilité d'accéder à une psychothérapie structurée et en l'absence de contre-indication) et toujours en association avec une prise en charge psychologique et multidisciplinaire. Par ailleurs, trois recommandations préconisaient l'utilisation du topiramate dans cette indication, mais en deuxième intention, après échec d'un traitement IRS bien conduit ou si contre-indication de ce dernier. Cependant, les effets indésirables liés à ce traitement pouvaient conduire à une limitation de son utilisation clinique (Australie et Nouvelle-Zélande, États-Unis, et WFSBP). En France, l'HAS recommande une prescription de topiramate seulement après avis d'un centre spécialisé compte tenu de la balance bénéfice/risque et du risque de détournement (95). Deux recommandations suggéraient l'usage de médicaments anti-obésité, comme l'orlistat, pour la perte de poids chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'obésité comorbide (Australie, États-Unis). En plus de la perte de poids, la sibutramine, un médicament contre l'obésité, était recommandée pour réduire les binge (États-Unis). Enfin, deux recommandations préconisaient en troisième ligne un traitement combiné

pharmacologique et psychothérapeutique (Australie, États-Unis) (94).

Boulimie

Sept recommandations internationales privilégiaient la TCC comme traitement de première ligne pour les patients atteints de boulimie, en particulier sous forme individuelle (Australie, Allemagne, Danemark, États-Unis, France, Pays-Bas, Royaume-Uni).

En matière de traitement pharmacologique, huit recommandations étaient en faveur de l'utilisation des antidépresseurs mais en seconde intention, et plus spécifiquement la fluoxétine (Allemagne, Australie, Danemark, Espagne, France, États-Unis, Pays-Bas et la WFSBP). Les recommandations de l'Allemagne et de la France préconisaient en deuxième intention dans le traitement de la boulimie, l'utilisation combinée des antidépresseurs IRS et d'une psychothérapie. D'autres recommandations existaient concernant l'utilisation de l'imipramine et de la desipramine, mais elles étaient contradictoires. Par ailleurs, l'utilisation d'anticonvulsivants, en particulier le topiramate, était recommandée par deux pays (États-Unis et Australie), mais pas en première intention, seulement en cas d'échec des IRS. En France, l'HAS recommande une prescription de topiramate seulement après avis d'un centre spécialisé compte tenu de la balance bénéfice/risque et du risque de détournement (95). Enfin, seules les États-Unis avaient établi une recommandation au sujet du lithium, mais mettaient en garde sur ses modalités d'utilisation. Pour les patients souffrant d'obésité comorbide, une recommandation préconisait l'utilisation de l'orlistat, comme agent anti-obésité (Australie) (94).

II. Psychostimulants

Les psychostimulants sont des substances ayant des propriétés stimulantes sur le système nerveux central, produisant une sensation de bien-être, d'euphorie, d'éveil et d'augmentation de la vigilance. La plupart agissent sur un ou plusieurs systèmes de neurotransmission : noradrénaline, dopamine, sérotonine, glutamate, adénosine. Il existe des psychostimulants en accès libre (caféine, nicotine, sulbutiamine), des psychostimulants illicites (cocaïne, amphétamines, cathinones) et des psychostimulants médicamenteux disponibles sur ordonnance (méthylphénidate, modafinil, dexamphétamine, pitolisant, piracétam, ...) (96). Nous ne détaillerons ci-dessous que les traitements médicamenteux psychostimulants.

II.1. Historique des traitements amphétaminiques

L'ancêtre commun de toutes les amphétamines est l'alcaloïde du ma-huang, dit *ephedra vulgaris*, plante d'Asie tempérée ressemblant à un genêt et utilisée depuis plusieurs millénaires en Chine, à des fins stimulantes (97).



Illustration 1. *Ephedra vulgaris*

À la fin du XIXe siècle, au Japon, le pharmacien Nagajasi Nagaï extrait l'éphédrine du ma-huang. À la même époque, en Allemagne, un chimiste, Lazăr Edeleanu, réalise la première synthèse d'amphétamines mais sa découverte est peu remarquée (97).

Gordon Allès, un chimiste californien, dans les années 30, reprend ses recherches et

découvre les propriétés bronchodilatatrices des amphétamines. Rapidement, son brevet est racheté par un laboratoire pharmaceutique américain, qui commercialise la molécule sous le nom de BENZEDRINE®. A la même époque, elle est aussi utilisée par les psychiatres sur les patients souffrant de narcolepsie en raison de son action psychostimulante, révélée par des études parallèles (98).

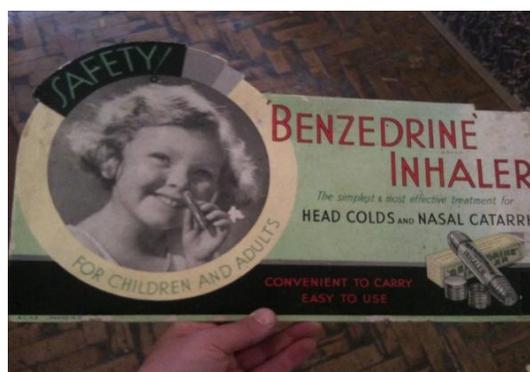


Illustration 2. Publicité pour la BENZEDRINE® commercialisée dans les années 40 comme un bronchodilatateur

Dans les années 30, les amphétamines ont été rapidement utilisées de façon intensive par la profession médicale pour de multiples indications : comme produit de substitution de la cocaïne (en raison de leurs effets voisins), dans le traitement de l'asthme, de la narcolepsie, de l'obésité,... Rapidement, on découvre leur « côté dopant », non seulement elles provoquent une euphorie chez les sujets mais elles augmentent leur capacité d'endurance, réduisent les sensations de fatigue, de sommeil et de faim. Ces effets vont générer un intérêt croissant dans la population, afin notamment d'augmenter les capacités de rendement au travail : ouvriers, enseignants, médecins, militaires, sportifs, routiers, juristes, étudiants, ... vont alors en user et en abuser parfois au détriment de leur santé. Il s'agit de la " *honeymoon period* ", qui ne prendra fin que bien après la Seconde Guerre mondiale. C'est à ce moment que l'on prendra conscience du potentiel de ces substances à engendrer une pharmacodépendance (99). En effet, la fin du conflit signe le développement mondial de l'usage des amphétamines et la banalisation de ce dernier : les soldats démobilisés trouvent légitime d'en poursuivre l'utilisation. Le stock considérable d'amphétamines est écoulé en officines, sans ordonnance, comme simples anti-

asthéniques (97). Elles ne sont alors pas seulement consommées par les militaires mais sont également utilisées pour leur effet psychostimulant par les écrivains et artistes : Sartre, pour écrire ses ouvrages philosophiques, Kerouac pour écrire son best seller en trois semaines « On the Road » ou encore Charlie Parker avant ses concerts... (99). Cet engouement est vite suivi par de nombreuses overdoses. En effet, certains se montrent vite peu satisfaits de l'efficacité des produits et augmentent les doses et/ou optent pour la voie injectable, d'abord sous-cutanée puis intraveineuse (97). A partir des années 50, la régulation gouvernementale des amphétamines devient hautement restrictive. Elles restent en vente libre en France jusqu'en juin 1955 et sont classées comme substances stupéfiantes en 1967 (100). Sur le plan international, une politique de prohibition des drogues s'est progressivement mise en place par le biais de différentes conventions de l'Organisation des Nations Unies (ONU) dont la « convention sur les substances psychotropes » de 1971, qui fut ratifiée par 34 pays (101). Son objectif est de limiter la production et le commerce de substances psychotropes synthétiques en établissant une liste de ces substances, les amphétamines figurant dans la liste II (c'est-à-dire des substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne) (102). Les amphétamines circulent alors sous formes diverses, les plus connues étant l'ecstasy ou la méthamphétamine encore appelée « *speed* », « *ice* » ou « *crystal meth* » récemment popularisée par la série « *Breaking Bad* » où l'on voit un professeur de chimie se mettre à produire de la méthamphétamine pour assurer l'avenir de sa famille (99). Du côté de la médecine, outre la prescription des amphétamines, comme bronchodilatateur et stimulant cérébral, ces substances ont été utilisées comme anorexigène dès les années 40. C'est ainsi qu'en France, la fenfluramine (PONDERAL®) et la dexfenfluramine (ISOMERIDE®) sont prescrits pendant des années pour les femmes au moment de la ménopause, jusqu'à la découverte de leurs effets indésirables graves, notamment cardiovasculaires (103,104).

Ces effets indésirables cardiovasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, valvulopathies) seront également dénoncés au moment de l'affaire du benfluorex (MEDIATOR®), dont le procès pénal est encore en cours (105,106).

II.2. Biochimie

II.2.1. Psychostimulants amphétaminiques

L'amphétamine et ses dérivés sont des amines synthétisées à partir d'une structure phényléthylamine, dérivée de l'éphédrine, dont la formule est proche de celle de l'adrénaline (107). La présence d'un carbone asymétrique dans la chaîne aliphatique (carbone alpha) entraîne l'existence de deux molécules énantiomères, l'une lévogyre (lévoamphétamine), l'autre dextrogyre (dextroamphétamine). La forme dextroamphétamine possède une plus grande activité pharmacologique au niveau central que la forme lévogyre (108,109).

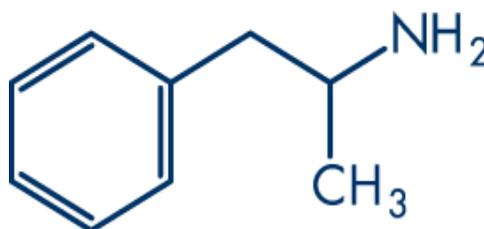


Illustration 3. Structure chimique de l'amphétamine

L'amphétamine, simple molécule organique, est utilisée en thérapeutique sous trois formes :

- l'amphétamine racémique (mélange de 50 % de dextroamphétamine et de 50 % de lévoamphétamine) ou BENZEDRINE® (109)
- l'amphétamine dextrogyre ou dextroamphétamine
- l'amphétamine lévogyre moins active que la précédente (108,109).

La lisdexamfetamine (LDX), ou L-lysine-dextro-amphétamine quant à elle, est la prodrogue de la dextroamphétamine (110).

Le méthylphénidate (MPH) est un dérivé de la pipéridine, synthétisé en 1954 et commercialisée sous le nom de RITALINE® (107).

II.2.2. Psychostimulants non amphétaminiques

Ils sont représentés par le modafinil (MODIODAL®) et l'armodafinil (NUVIGIL®), ce dernier étant l'énantiomère R du modafinil (110). Le modafinil est un métabolite de l'adrafinil, un psychostimulant non amphétaminique (110) .

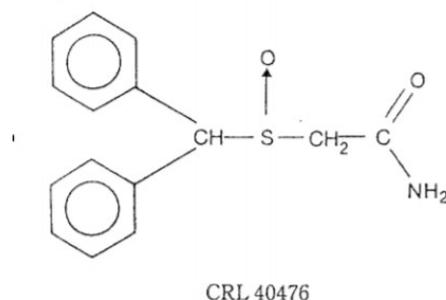


Illustration 4. Structure chimique du modafinil

II.3. Pharmacologie

II.3.1 Amphétamines

Les effets des composés amphétaminiques sont une stimulation du système nerveux central et un effet de type sympathomimétique en périphérie. L'administration per os de doses cliniquement admises d'amphétamine bloque les transporteurs de la noradrénaline (NAT) et de la dopamine (DAT) (110). Elle inhibe ainsi la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. À des doses supérieures aux doses cliniquement admises, l'amphétamine est également un inhibiteur compétitif de la dopamine et de la noradrénaline sur le transporteur vésiculaire (VMAT2). Lorsqu'elle atteint l'intérieur des vésicules synaptiques, elle déplace la dopamine en présence, causant un flux de libération de dopamine. Cette accumulation de dopamine dans le cytoplasme du neurone

présynaptique provoque une inversion du fonctionnement du DAT, déversant la dopamine intracellulaire dans la synapse et ouvrant également les canaux présynaptiques pour une libération supplémentaire de dopamine dans la synapse. L'amphétamine a deux isomères d- et l-, l'isomère d- étant le plus efficace pour se fixer sur le DAT (110).

II.3.2. Lisdexamfetamine

La LDX est la prodrogue de la dextroamphétamine. Elle n'est active qu'après avoir été absorbée par le tractus intestinal et convertie en dextroamphétamine (composé actif) et l-lysine (110).

II.3.3. Méthylphénidate

Le méthylphénidate agit par blocage des transporteurs de la noradrénaline (NAT) et de la dopamine (DAT), par un mécanisme allostérique, c'est-à-dire en se fixant à ses transporteurs sur des sites distincts de ceux des monoamines. Le méthylphénidate empêche ainsi la recapture de la dopamine par les DAT et de la noradrénaline par les NAT, sans agir sur les VMAT (110). Ils possèdent également des propriétés sérotoninergiques avec un agonisme 5-HT_{1A} et 5-HT_{2B} (96). Cette molécule a deux isomères, d- et l-, l'isomère d- étant plus efficace pour se fixer sur les NAT et les DAT. Par ailleurs, le méthylphénidate est disponible sous la forme de d-méthylphénidate, en préparation libération immédiate (LI) et libération prolongée (LP) (110).

II.3.4. Modafinil

Le modafinil agit principalement par une inhibition de la recapture de la dopamine, et dans une moindre mesure de la noradrénaline (96).

II.3.5. Armodafinil

L'armodafinil, étant un énantiomère du modafinil, a un mécanisme d'action similaire au modafinil (110).

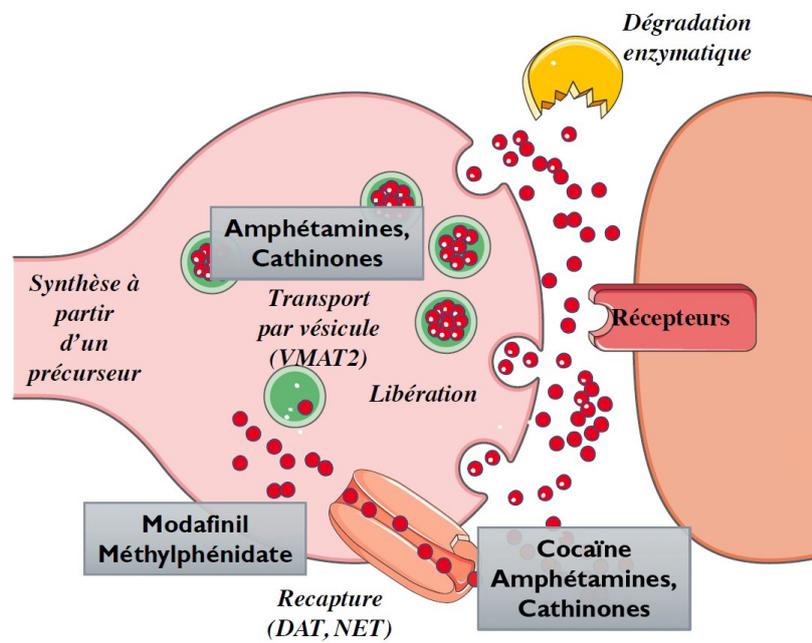


Illustration 5. Mécanismes d'action des psychostimulants (96)

II.4. Indications et lieux de commercialisation des psychostimulants

Molécule	D-amphétamine	D-l-amphétamine	LDX	MPH	Modafinil	Armodafinil
Indications aux États-Unis (FDA)	- TDAH (à partir de 6 ans) - Narcolepsie	- TDAH (à partir de 3 ans) - Narcolepsie	- TDAH (à partir de 6 ans) - BED modéré à sévère chez l'adulte	- TDAH (enfant et adulte) - Narcolepsie	- Réduction de la somnolence diurne excessive chez patient avec : * Narcolepsie * Troubles du sommeil en lien avec un travail posté * SAHOS	- Réduction de la somnolence diurne excessive chez patient avec : * Narcolepsie * Troubles du sommeil en lien avec un travail posté * SAHOS
Indications en France (ANSM)	ATU nominative dans la narcolepsie ou l'hypersomnie idiopathique avec réponse insuffisante ou échec d'un des médicaments ayant l'AMM			- TDAH (à partir de 6 ans et jusqu'à 18 ans)	- Réduction de la somnolence diurne excessive chez patient avec narcolepsie	

FDA : *Food and Drug Administration* ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation ; LDX : Lisdexamfétamine ; BED : *Binge Eating Disorder* ; MPH : Méthylphénidate ; TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité, SAHOS : Syndrome d'Apnées/Hypopnées Obstructif du Sommeil

III. Rationnel d'utilisation des psychostimulants dans la boulimie et l'hyperphagie boulimique

Nous avons vu plus haut que les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques semblaient particulièrement impliqués dans la physiopathologie de la boulimie et de l'hyperphagie boulimique. Or, les traitements psychostimulants vont permettre une modulation pharmacologique de ces systèmes. Des résultats d'études pré-cliniques et de neuro-imagerie ont également apporté des éléments en faveur de l'utilisation des psychostimulants dans ces TCA. En effet, des auteurs ont montré que des rats mâles avec un modèle de boulimie présentaient une réduction de prise de saccharose sous méthylphénidate (111). De plus, chez ces rats ayant pris du méthylphénidate, on retrouvait une augmentation des DAT et des récepteurs D2 dans la région du noyau accumbens. Ces résultats suggèrent ainsi que le méthylphénidate pourrait être efficace dans la gestion de l'hyperphagie boulimique en réduisant l'ingestion d'aliments agréables au goût (ici le saccharose). Les données de cette étude étaient également en faveur d'une implication du système dopaminergique du noyau accumbens dans le comportement de binge (111).

De même, une étude récente a démontré que la LDX, via son métabolite, la dextroamphétamine, réduisait de 71% la consommation de chocolat chez le rat, en partie par l'activation indirecte des récepteurs alpha1-adrénergiques et peut-être via des récepteurs D1 (112). De la même manière, il a été démontré qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, l'atomoxétine, réduisait les épisodes de binge dans une étude contrôlée par placebo chez des adultes atteints de BED (80). Chez l'humain, une étude de neuro-imagerie, datant de 2019 montrait chez des femmes avec un BED, par rapport aux témoins, une plus grande activation du cortex préfrontal ventro-latéral, du striatum et du globus pallidus lors d'une stimulation visuelle à des stimuli alimentaires appétissants (113). Après 12 semaines de traitement par LDX, ces patientes avec un BED présentaient une réduction significative de l'activation du globus pallidus (113).

L'ensemble de ces éléments nous a conduit à nous intéresser à l'utilisation des psychostimulants médicamenteux dans l'hyperphagie boulimique et la boulimie.

OBJECTIFS

La boulimie et l'hyperphagie boulimique sont des pathologies avec un impact fonctionnel important, dont les traitements actuels restent limités et l'efficacité partielle, soulignant la nécessité d'options thérapeutiques supplémentaires (4,71). Les psychostimulants, commercialisés dès le début du XIXème siècle et utilisés en France dans d'autres indications, notamment dans le TDAH et la narcolepsie, semblent être une perspective intéressante dans le traitement de ces deux pathologies. La LDX, par exemple, est un psychostimulant récemment approuvé par la FDA dans le traitement de l'hyperphagie boulimique modérée à sévère. La prescription de ces traitements nécessite cependant une vigilance particulière en raison des effets indésirables potentiels, principalement cardiovasculaires, cérébrovasculaires, psychiatriques, un risque de pharmacodépendance et chez l'enfant un risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale (114).

Notre objectif était de faire un état des lieux actualisé de la littérature concernant l'intérêt des psychostimulants dans la boulimie et l'hyperphagie boulimique. Pour ce faire, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour réunir et synthétiser les cas cliniques, essais cliniques et méta-analyses dans lesquels un psychostimulant avait été administré pour la prise en charge d'un de ces deux TCA.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant la méthodologie PRISMA (115). La base de données de Pubmed a été explorée avec l'algorithme suivant : « *(psychostimulant OR methylphenidate OR amphetamine OR lisdexamfetamine OR dexamphetamine OR modafinil) AND (eating disorder OR bulimia nervosa OR binge eating disorder)* »

Le protocole de cette revue n'a pas été publié au préalable. Ce travail n'a bénéficié d'aucune aide, financière ou autre. Les articles ont été sélectionnés sans filtre d'ancienneté jusqu'au 20 juin 2019.

L'éligibilité des articles a été déterminée à partir des critères PICO (116) :

-Patient : sujets souffrant d'hyperphagie boulimique ou de boulimie, sans limite de genre ou d'âge.

-Intervention : utilisation à visée thérapeutique de psychostimulants dont les psychostimulants amphétaminiques et dérivés amphétaminiques (dextroamphétamine, d,l-amphétamine, lisdexamfétamine, méthylphénidate) et psychostimulants non amphétaminiques (modafinil, armodafinil).

-Control : inclusion de cas cliniques, d'ECR contre placebo ou intervention active (psychothérapie) et de méta-analyses. Dans cette revue, nous avons souhaité inclure des cas cliniques malgré le faible niveau de preuve associé, en raison du peu d'ECR et de méta-analyses s'intéressant à l'usage des psychostimulants dans la prise en charge de l'hyperphagie boulimique et de la boulimie.

-Outcome (critère de jugement) : critères d'efficacité et profil de sécurité de l'intervention

sur l'hyperphagie boulimique et la boulimie.

Le processus de sélection des articles est présenté dans la figure 1 (diagramme de flux).

Tout d'abord, une première sélection des articles à partir des titres a été réalisée par deux auteurs. Les articles inclus étaient les cas cliniques, les essais thérapeutiques et les méta-analyses traitant de l'intérêt des psychostimulants dans l'hyperphagie boulimique et la boulimie.

Pendant cette sélection, les articles étaient exclus s'ils n'étaient pas écrits en anglais, si le titre ne correspondait pas au sujet de l'étude, s'ils ne présentaient pas de données originales. Les deux listes d'articles étaient ensuite comparées, et, en cas de désaccord, la décision était obtenue par consensus. Un deuxième tour de sélection, comprenant la lecture intégrale de l'article, était ensuite réalisé par les mêmes deux auteurs. Les désaccords survenant durant ce deuxième tour étaient résolus de manière similaire au premier tour.

Les critères d'exclusion des articles étaient les suivants : 1) absence de données originales (revues de la littérature), 2) absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude 3) études pré-cliniques.

Pour l'ensemble des articles, les données extraites concernaient les sujets inclus (type de TCA, nombre de sujets, âge, sex-ratio, comorbidités), la molécule évaluée (nom, posologie, durée), le critère d'objectif principal, les résultats concernant l'efficacité et le profil de sécurité de la molécule évaluée. Pour les essais cliniques était recueillie également l'éventuelle présence d'un groupe contrôle ou d'un groupe avec intervention active, et pour les méta-analyses le nombre d'études incluses.

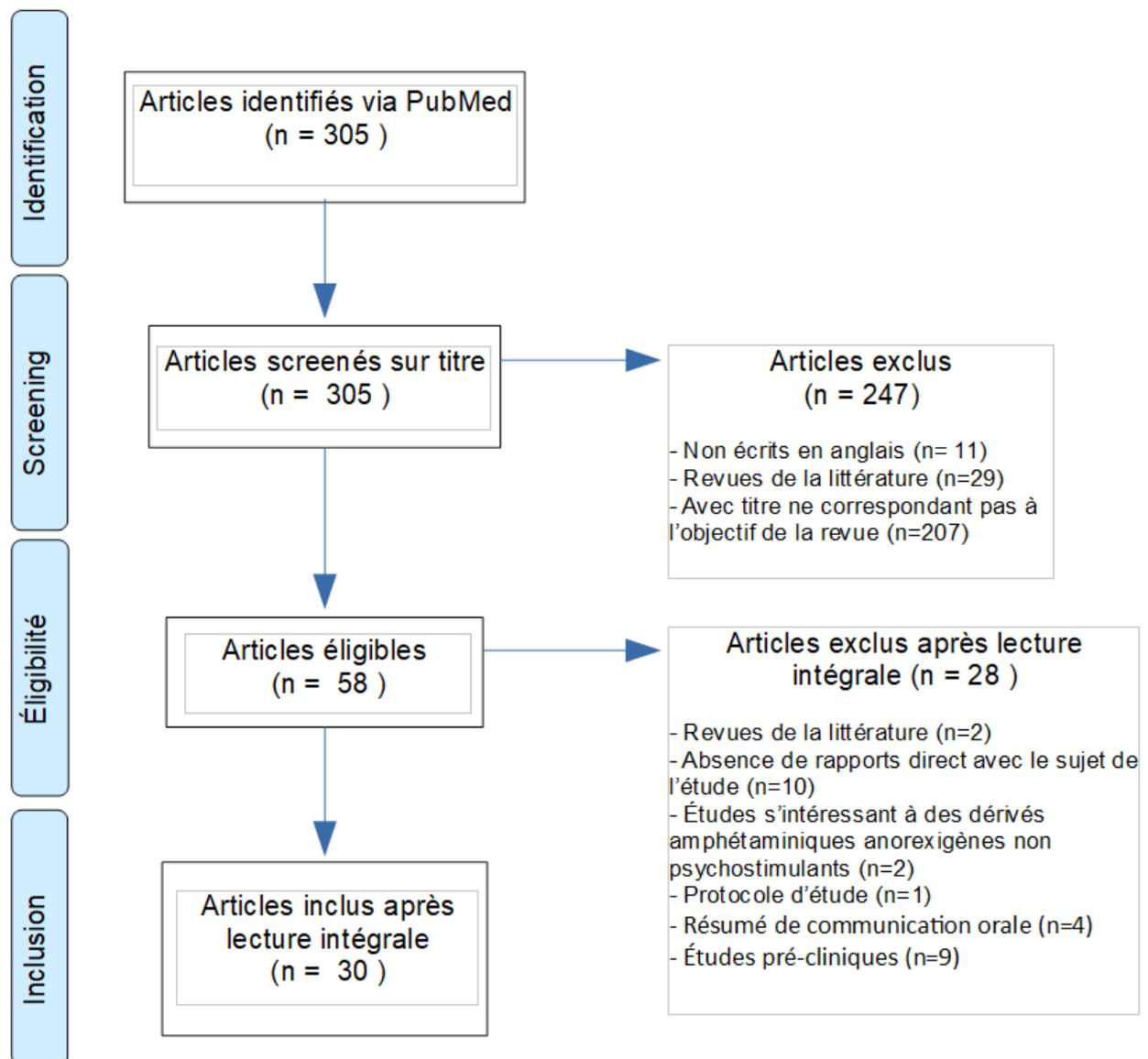


Figure 1. Diagramme de flux représentant le processus de sélection des articles

RÉSULTATS

I. Articles inclus

La typologie des 30 articles inclus dans cette revue de la littérature (type d'étude, type de TCA étudié et molécule étudiée) est résumée dans les tableaux I, II et III.

Tableau I. Synthèse des cas cliniques inclus en fonction du TCA et de la substance étudiée

	Lisdexamfétamine	Dérivés amphétaminiques : sels mixtes d'amphétamine = ADDERALL® dextroamphétamine = DEXEDRINE®	Méthylphénidate
Hyperphagie boulémique	∅	∅	∅
Boulimie	Keshen et al, 2017	Keshen et al, 2017 Keshen et al.,2013 Dukarm, 2005 Drimmer, 2003	Ioannidis et al., 2014 Keshen et al.,2013 Guerdjikova et al., 2013 Drimmer, 2003 Sokol al. , 1999 Schweickert et al., 1997 Messner, 1989
Total	1	4	7

Tableau II. Synthèse des essais cliniques inclus en fonction du trouble du TCA et de la substance étudiée

	Lisdexamfétamine	Méthylamphé -tamine	Méthylphénidate	Armodafinil
Hyperphagie boulimique	Hudson et al., 2017 Gasior et al., 2017 Guerdjikova et al., 2016 McElroy et al., 2016 McElroy et al., 2015	∅	Quilty et al.,2019 Davis et al., 2016 Davis et al., 2007	McElroy et al., 2015
Boulimie	∅	Ong et al., 1983	∅	∅
Total	5	1	3	1

Tableau III. Synthèse des méta-analyses incluses en fonction du TCA et de la substance étudiée

	Lisdexamfétamine
Hyperphagie boulimique	Hilbert et al., 2019 Ghaderi et al., 2018 Peat et al., 2017 Brownley et al., 2016 Fornaro et al., 2016
Boulimie	∅
Total	5

II. Intérêts des psychostimulants dans l'hyperphagie boulimique

II.1. Résultats issus de cas cliniques

Cette étude n'a pas retrouvé de cas cliniques traitant de l'intérêt des psychostimulants dans l'hyperphagie boulimique.

II.2. Résultats issus d'essais cliniques (Tableau IV)

Les essais cliniques ont été classés par type de molécules étudiées.

II.2.1. Lisdexamfétamine

Au total, cette revue a inclus six ECR, dans cinq publications datant de 2015 à 2017, concernant l'efficacité et la sécurité de la LDX dans le traitement du BED (85,86,117–119).

II.2.1.1. Efficacité

Trois ECR contrôlés contre placebo, l'un de phase II et deux de phase III, datant de 2015 et de 2016, ont été déterminants pour évaluer l'efficacité et le profil de sécurité de la LDX dans le traitement du BED, et ont permis l'approbation en 2015 par la FDA de la LDX dans le traitement du BED modéré à sévère aux États-Unis (85,86). Les trois essais ont été réalisés par la même équipe, et partagent plusieurs similitudes :

- les sujets inclus étaient âgés de 18 à 55 ans, présentaient un BED (basé sur les critères du DSM-IV), modéré à sévère (défini par ≥ 3 jours de binge par semaine pendant au moins deux semaines),
- le critère d'objectif principal était identique et évalué au même moment : réduction du nombre de jours de binge par semaine entre le début de l'étude et les semaines 11 ou 12 de l'étude,

- l'échantillon de sujets était essentiellement composé de femmes (85%), caucasiennes (76%), obèses (71%), avec un âge moyen d'environ 40 ans
- l'analyse de sécurité était effectuée chez les participants ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant réalisé au moins une visite d'évaluation,
- ces 3 essais cliniques ont été financés par le laboratoire Shire (fabricant de la LDX).

Concernant l'ECR de phase II, 260 patients éligibles ont été randomisés dans les groupes placebo, 30, 50 ou 70 mg/j de LDX : 64 dans le groupe placebo, 66 dans le groupe LDX à 30 mg/j et 65 dans chacun des groupes LDX à 50 et 70 mg/j (85). La mesure d'efficacité principale était la réduction du nombre de jours de binge par semaine (le nombre de jours de binge par semaine étant défini par le nombre de jours où il existe plus d'un épisode de binge par semaine) entre l'instauration du traitement et la onzième semaine de l'étude. Deux-cents-deux patients ont terminé le protocole dont 155 dans le groupe LDX. L'essai a montré pour le critère principal d'efficacité, une amélioration significative par rapport au placebo de la LDX aux doses de 50 et 70mg/j : diminution du nombre de jours de binge par semaine de -1,49 ($p=0,008$) pour la LDX à une posologie de 50 mg/j et de -1,57 ($p<0,001$) pour la LDX à une posologie de 70 mg/j.

Les deux ECR de phase III, publiés dans le même article, étaient deux essais internationaux, randomisés, à double aveugle, contrôlés contre placebo (86). Par rapport à l'essai de phase II, certains critères d'inclusion et d'exclusion différaient :

- critère d'inclusion supplémentaire : sujets ayant un score CGI-S ≥ 4 (*Clinical Global Impressions-Severity Scale*)
- critère d'exclusion : IMC < 18 ou >45 kg/m², versus IMC < 25 ou >45 kg/m² pour l'essai de phase II.

Concernant les deux ECR de phase III, les participants ont été randomisés soit dans le

groupe placebo soit dans le groupe LDX avec des doses de 50 mg/j ou 70 mg/j (86). Dans l'ECR 1, 383 patients ont été randomisés : 191 dans le groupe placebo et 192 dans le groupe LDX ; dans l'ECR 2, 390 patients ont été randomisés, 195 dans le groupe placebo et 195 dans le groupe LDX.

Le critère principal d'efficacité était le même que dans l'étude de phase II. Au total, 773 patients ont été randomisés dans ces deux essais cliniques. Quatre-vingt-quatre pour cent des participants (dont 332 participants dans le groupe LDX) ont poursuivi les deux essais jusqu'à la dernière visite de contrôle (11-12 semaines). Les deux ECR ont montré une diminution significative du nombre de jour de binge par semaine dans le groupe LDX par rapport au groupe placebo entre le début et la fin de l'étude : -1,35 ($p < 0,001$) pour le premier essai et -1,66 ($p < 0,001$) pour le second essai.

Un ECR supplémentaire de phase III, datant de 2016, à double aveugle, contrôlé contre placebo, a été conçu avant les deux essais de phase III sus-cités (117). Le protocole de traitement différait, les participants recevant des doses de LDX « flexibles » de 20 à 70 mg/j en fonction de la tolérance. Cinquante participants ont été randomisés dans cet ECR (25 dans chaque groupe). Vingt-sept participants (soit 54%) ont complété les 12 semaines de l'étude (13 dans le groupe LDX et 14 dans le groupe placebo). La dose moyenne quotidienne de LDX reçue par les participants, était de 59,6 mg/j (14,9). Le critère de jugement principal était identique aux précédentes études. Le taux de réduction du nombre de jours de binge par semaine n'était pas significatif pour le groupe LDX par rapport au groupe placebo : -0,07 ($p = 0,08$).

Un autre ECR de phase III, datant de 2017, a été construit afin d'évaluer le maintien d'efficacité de la LDX dans le traitement du BED (119). Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques aux deux essais de phase III de l'équipe de McElroy.

L'essai comprenait une première partie où il s'agissait d'une étude ouverte de 12 semaines ayant inclus 418 participants. Tous les participants recevaient de la LDX, initialement à une dose de 30 mg/j la première semaine, puis pendant les deuxième et troisième semaines les participants atteignaient une dose de 50 mg/j puis, si cela était indiqué et toléré cliniquement, une dose de 70 mg/j. La dose d'entretien était maintenue pendant huit semaines. La deuxième partie de l'essai comprenait une phase de « fenêtre thérapeutique », où seuls les participants classés comme répondeurs à la LDX (≤ 1 jour de binge par semaine pendant quatre semaines consécutives et score CGI-S ≤ 2 à la semaine 12) ont été randomisés et participaient à la suite de l'étude. Deux cent soixante-dix participants ont été randomisés dans cette deuxième phase, soit dans le groupe placebo (avec arrêt de la LDX et relais par le placebo), soit dans le groupe LDX (avec poursuite de la LDX à des doses de 50 ou 70 mg/j) et ont été suivis sur une période de 26 semaines. Le critère d'objectif principal était le temps avant la rechute ; la rechute étant définie par ≥ 2 jours de binge par semaine pendant deux semaines consécutives avec augmentation de ≥ 2 points du score CGI-S. Les résultats ont été évalués chez des participants ayant reçu au moins une dose de LDX et ayant complété au moins une évaluation du score CGI-S après randomisation. Seuls 152 participants (55%) ont complété l'ensemble de l'étude (102 dans le groupe LDX et 50 dans le groupe placebo). Le temps avant la rechute était significativement plus court dans le groupe placebo par rapport au groupe LDX : $\chi^2 40.37$ ($p < 0.001$). L'étude retrouvait 3,7 % de rechuteurs pour le groupe LDX vs 32,1 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$).

II.2.1.2. Analyses secondaires et analyses post-hoc

McElroy et son équipe ont évalué, dans leurs ECR de phase II et III, plusieurs critères secondaires en faveur d'une diminution des pensées et comportements obsessionnels-compulsifs mesurés par la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for Binge*

Eating (YBOCS-BE) ($p < 0,001$) et de l'impulsivité mesurée par la *Barratt Impulsiveness Scale version 11* (BIS-11) liés au BED ($p = 0,015$), dans le groupe LDX (85,86,120). Ils rapportaient également une amélioration de la symptomatologie du BED mesurée par le *Clinical Global Impressions-Improvement scale* (CGI-I) ($p < 0,001$). De même, une analyse post-hoc (réalisée par la même équipe) des ECR de phase III semblait montrer une efficacité de la LDX, dès une semaine de traitement, sur la réduction du nombre de jours de binge, du nombre d'épisodes de binge par semaine, du poids et sur l'amélioration du score CGI-I ($p < 0,001$ pour tous les paramètres) (121).

Un autre équipe, celle de Sheehan et al., en 2018, a réalisé des analyses post-hoc des deux ECR de phase III sus-cités (86,122). Le but de l'analyse était d'évaluer les effets de la LDX sur la réduction de l'altération fonctionnelle induite par le BED, mesurée la *Sheehan Disability Scale* (SDS), chez les adultes atteints de BED modéré à sévère. L'analyse semblait être en faveur de la LDX pour l'amélioration du score SDS ($p < 0,001$).

De plus, l'équipe de Kornstein et al., en 2019, a également effectué une analyse post-hoc des deux ECR de phase III réalisés par l'équipe de McElroy, afin de déterminer s'il existait une différence de réponse à la LDX en terme d'efficacité, en fonction du genre et de l'âge ($<$ ou \geq 40 ans) (86,123). L'analyse semblait suggérer qu'il n'y avait pas en terme d'efficacité de différence significative de réponse à la LDX en fonction du genre ou de l'âge.

II.2.1.3. Sécurité

Les données de sécurité des essais précédemment décrits sont résumés dans le tableau V (85,86,117–119).

Par ailleurs, l'équipe de Kornstein et al., en 2019, a effectué une analyse post-hoc des deux ECR de phase III, sus-cités, réalisés par l'équipe de McElroy (86,123). Cette analyse s'intéressait à évaluer s'il existait une différence de réponse à la LDX en terme de

sécurité, en fonction du genre et de l'âge (< ou \geq 40 ans). La fréquence des effets indésirables était numériquement plus importante chez les femmes que les hommes, respectivement de 81,5% et 69,4%. Cependant, l'incidence des effets indésirables graves au cours du traitement par LDX était plus importante chez les hommes (14,3%) que chez les femmes (6,5%).

La sécurité à long terme de la LDX dans le traitement du BED a également été évaluée grâce à une étude ouverte, de phase III, d'extension, multicentrique, d'une durée de 52 semaines (118). Les sujets inclus dans l'étude étaient des adultes de 18 à 55 ans, ayant complété un des trois essais cliniques précédents (85,86). Il n'y avait qu'un seul groupe de participants, tous prenaient le traitement par LDX. Concernant le protocole de l'étude, il comprenait une phase de titration de dose de quatre semaines, comme pour les ECR précédents, et une phase de maintien de dose de 48 semaines (avec LDX à 50 ou 70 mg/j). Les objectifs principaux de l'étude étaient d'évaluer l'apparition d'effets indésirables survenus au cours du traitement par LDX, les variations de poids, des signes vitaux, de l'ECG et des signes biologiques ainsi que le nombre de participants ayant une réponse positive sur l'échelle C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). Au total, 599 participants ont été inclus dans l'analyse de sécurité et 62 % ont terminé l'étude (soit 369 participants). La majorité des participants a reçu une dose de LDX de 70 mg/j (64,9 % soit 389 participants) et la durée moyenne d'exposition au traitement était de 284,3 (118,84) jours. Les principaux résultats de cette étude sont repris dans le tableau V.

Enfin, un dernier ECR de phase III, datant de 2017, s'est également particulièrement intéressé à la sécurité du traitement (119). Il comprenait deux phases, une phase ouverte de 12 semaines qui permettait la sélection de patients répondeurs à la LDX, puis une phase de fenêtre thérapeutique d'une durée de 26 semaines. L'analyse de sécurité concernait la phase de « fenêtre thérapeutique », où seuls les patients répondeurs à la LDX étaient randomisés et participaient à la suite de l'étude. Au total 270 sujets ont été

inclus. Les principaux résultats de cette étude sont repris dans le tableau V.

II.2.2. Méthylphénidate

Trois ECR se sont intéressés à l'usage du méthylphénidate dans le traitement du BED (124–126).

II.2.2.1. Efficacité

Un ECR, datant de 2019, avait pour but de comparer l'efficacité du méthylphénidate versus TCC dans le traitement du BED (126). Il s'agissait d'un ECR, ouvert, de phase II, de supériorité, réalisé sur 12 semaines. Les sujets inclus étaient âgés de 18 à 50 ans, présentaient un BED selon les critères du DSM-5 et avaient un IMC ≥ 25 kg/m². Au total 49 patients ont été randomisés, 22 dans le groupe méthylphénidate et 27 dans le groupe TCC. Les sujets du groupe TCC participaient à 12 séances de psychothérapie (une par semaine) de 50 minutes. Les sujets du groupe méthylphénidate recevaient tous une dose initiale de méthylphénidate de 18 mg/j la première semaine, puis une dose de 36 mg/j la deuxième semaine, de 54 mg/j la troisième semaine et de 72 mg/j la quatrième semaine, si le traitement était bien toléré. Le traitement était ensuite maintenu pendant huit semaines. Au total, 26 patients ont complété les douze semaines de l'étude : 15 (soit 56%) dans le groupe avec TCC et 11 (soit 50%) dans le groupe avec méthylphénidate. Le critère de jugement principal était la réduction de la fréquence de binge par semaine. L'ECR montrait une réduction significative de la fréquence des binge par semaine dans le groupe avec TCC et dans le groupe avec méthylphénidate, non significativement différente entre les deux groupes. En revanche, le traitement par méthylphénidate était associé à une réduction significative de l'IMC par rapport à la TCC, dans les critères secondaires ($p=0,01$).

II.2.2.2. Facteurs influençant la réponse au méthylphénidate

Par ailleurs, deux ECR, datant de 2007 et de 2016, et réalisés par la même équipe, aux États-Unis, ont étudié l'effet de ce médicament dans le traitement du BED et se sont intéressés à certains facteurs pouvant influencer la réponse au méthylphénidate : le genre, le statut BED ou non BED, et le polymorphisme génétique du gène transporteur de la dopamine (DAT1) (124,125).

La première étude, datant de 2007 avait pour objectif d'évaluer l'influence du polymorphisme génétique du transporteur de la dopamine DAT1 sur l'appétit chez les sujets BED, ayant pris une dose unique de méthylphénidate, par rapport aux sujets témoins (124). Cette étude a inclus 78 participants (32 avec BED et 46 témoins sains), de 25 à 45 ans. Le protocole de l'étude comprenait deux sessions de tests, réalisées en double aveugle avec un schéma croisé randomisé : lors d'une session un individu recevait soit une dose unique de méthylphénidate (0,05mg/kg/j), soit un placebo, la session suivante l'inverse. Soixante-quinze minutes après la prise du traitement, l'expérimentateur présentait aux participants leur « snack » préféré et devait remplir un questionnaire évaluant leur appétit. L'analyse montrait une plus grande suppression de l'appétit chez les sujets BED ayant pris une dose unique de méthylphénidate, présentant au moins une copie de l'allèle à 9-répétitions du gène DAT1 par rapport aux sujets témoins avec le même génotype et par rapport aux sujets témoins ou BED avec le génotype 10/10 ($p=0.039$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant une réduction d'appétit entre groupe BED et groupe témoin avec le génotype 10/10.

La seconde étude, datant de 2016, était un ECR contrôlé contre placebo, en double aveugle avec un schéma croisé, ayant pour objectif d'évaluer l'effet du genre en réponse

à une dose unique de méthylphénidate (125). Les sujets inclus avaient un IMC ≥ 25 et étaient âgés de 24 à 50 ans. Cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été randomisés (90 dans le groupe BED et 108 dans le groupe témoin sain). Chaque sujet participait à deux sessions de tests, séparées d'une semaine, les sujets étaient randomisés soit pour recevoir le méthylphénidate à la dose de 0,05mg/kg soit le placebo, la session suivante, l'inverse. Soixante quinze minutes après l'administration de la molécule, les sujets passaient un test « le snack food challenge » : leurs snacks préférés leur étaient présentés. Plusieurs paramètres étaient alors évalués : l'appétit (grâce une échelle d'appétit non standardisée), le craving (grâce au *General Food Cravings Questionnaire* GFCQ), le pourcentage de consommation du snack (en % de perte de poids). De plus, toutes les 15 minutes après l'administration du traitement, les effets du traitement sur l'humeur et l'état émotionnel des sujets étaient évalués par le biais d'une échelle visuelle analogique non standardisée constituée de dix items : la vigilance, la contrariété, l'anxiété, la dépression, la paranoïa, la joie, « *feeling high* », l'agitation, la fatigue et enfin l'effet global de la molécule administrée.

L'ECR retrouvait une réponse au méthylphénidate plus importante chez les femmes par rapport aux hommes sur tous les paramètres évalués lors du « *snack food challenge* » avec une diminution significative de l'indice appétit ($p=0,007$), des cravings ($p = 0,048$), et du pourcentage de consommation du snack ($p=0,032$). De plus, l'étude mettait en évidence une réponse au méthylphénidate significativement plus rapide et plus importante chez les femmes que chez les hommes sur certains paramètres évalués par les échelles visuelles analogiques subjectives notamment concernant l'effet global de la substance ($p=0,037$) et le « *feeling high* » ($p=0,018$). Cependant, il n'y avait pas de modulation de la réponse au méthylphénidate par le statut BED ou le statut non BED sur les deux types d'évaluation.

II.2.2.3. Sécurité

Aucune donnée concernant la sécurité du méthylphénidate dans le traitement de l'hyperphagie boulimique n'a été retrouvée dans cette revue.

II.2.3. Armodafinil

Un seul ECR, datant de 2015, s'est intéressé à l'utilisation de l'armodafinil dans le traitement du BED (127).

II.2.3.1. Efficacité

Il s'agissait d'un ECR de phase II, contrôlé contre placebo, monocentrique, en double aveugle, réalisé sur une période de dix semaines (127). Les sujets inclus étaient âgés de 18 à 65 ans, présentaient un diagnostic de BED (selon les critères du DSM-IV) modéré à sévère (≥ 3 jours de binge par semaine pendant au moins deux semaines) et avaient un IMC ≥ 25 kg/m². Les patients éligibles étaient randomisés soit dans le groupe placebo soit dans le groupe traitement avec des doses « flexibles » d'armodafinil de 150 à 250 mg/j. Soixante patients ont été randomisés (30 dans chaque groupe). Les patients du groupe traitement recevaient tous initialement une dose d'armodafinil à 150 mg/j. Si au bout de quatre semaines, les épisodes de binge n'avaient pas cessé, la dose était alors augmentée à 250 mg/j. La dose pouvait par la suite être diminuée en cas de mauvaise tolérance (avec une dose minimale de 150 mg/j) au cours des six semaines suivantes de traitement. Trente-et-un patients (soit 52%) ont poursuivi l'étude jusqu'à la dixième semaine (16 dans le groupe traitement et 15 dans le groupe placebo). La mesure d'efficacité principale de l'étude était la réduction du nombre de binge par semaine entre le début et la fin de l'étude. L'ECR n'a pas montré de réduction significative du nombre de

binge par semaine entre le groupe placebo et le groupe armodafinil ($p=0,15$).

II.2.3.2. Sécurité

Les effets indésirables retrouvés plus fréquemment dans le groupe armodafinil par rapport au groupe placebo étaient : la nervosité (30 % des participants, $p<0,01$) et la sécheresse buccale (30 % des participants, $p=0,05$) (127). Deux participants (soit 3,3%) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables : fatigue excessive et anxiété ($N=1$), et élévation de la tension artérielle à 210/100 mmHg ($N=1$) après deux jours de traitement. Par ailleurs, l'armodafinil a été associé de manière significative à une augmentation de la fréquence cardiaque, par rapport au groupe placebo, de 5,5 battements par minute, versus -2,6 (pour le placebo), $p=0,02$. Pour les autres paramètres vitaux (pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique, indice de masse corporelle), il n'y avait pas de différence significative. De plus, aucun effet indésirable grave, aucun cas d'anomalies de l'électrocardiogramme, d'idéation suicidaire ou de tentative de suicide, de mésusage ou de symptômes de sevrage n'ont été rapportés.

Tableau IV . Caractéristiques et principaux résultats des essais cliniques inclus dans l'hyperphagie boulimique

Année, Auteur, Lieu	Type d'étude	Molécule évaluée, Dose, Durée	Population (effectif, groupe, genre, âge)	Critère de jugement principal	Résultats principaux concernant l'efficacité de la molécule
Quilty LC et al. 2019 Canada (126)	ECR, phase II, ouvert, de supériorité, monocentrique MPH vs TCC, analyse en intention de traiter	MPH LP 18 à 72 mg/j TCC (une séance par semaine) 12 semaines	N=49 Groupe MPH N=22 100% ♀ Groupe TCC N=27 100% ♀ 19 à 51 ans	Fréquence des épisodes de binge par semaine	Pourcentage de participants ayant quitté l'étude : - MPH : 23% - TCC : 26% Réduction significative de la fréquence des épisodes de binge par semaine aussi bien pour le groupe avec TCC, que le groupe avec MPH (p<0,001) Intérêt du MPH dans la réduction de l'IMC
Hudson JI et al. 2017 USA / Allemagne /	ECR, phase III, contrôlé contre placebo, double aveugle, groupe parallèle, multicentrique	LDX 50 ou 70 mg/j 26 semaines	N=275 Groupe LDX (N=137) 89,7% ♀ Groupe placebo (N=138)	Temps avant la rechute (définie par ≥ 2 jours de binge par semaine* pendant deux semaines consécutives avec augmentation ≥ 2 points du score CGI-S)	Pourcentage de participants ayant quitté l'étude : - Placebo : 64 % - LDX : 26 % Temps avant la rechute plus court pour le groupe placebo que pour le groupe LDX

Suède/ Canada / Espagne (119)	avec phase de « fenêtre thérapeutique » , analyse per protocole		85,5% ♀ 18 à 55 ans BED modéré à sévère*** et répondeurs à la LDX (≤ 1 jour de binge par semaine pendant 4 semaines consécutives et score CGI-S ≤ 2 à la semaine 12)		(p<0.001) 3,7 % de rechuteurs pour le groupe LDX versus 32,1 % placebo, p<0,001
Guerdjikova Al et al. 2016 USA (117)	ECR, phase III, contrôlé contre placebo, double aveugle monocentrique, analyse en intention de traiter	LDX 20 à 70 mg/j 12 semaines	N=50 Groupe LDX (N=25) Groupe Placebo (N=25) 92% ♀ 18 à 55 ans BED modéré à sévère**	Taux de réduction du nombre de jours de binge par semaine*	Pourcentage de participants ayant quitté l'étude : - Placebo : 44 % - LDX : 48 % Réduction du nombre de jours de binge par semaine dans les 2 groupes mais différence non significative entre les groupes : -0,7[0,5 ; -1], p=0,08

<p>McElroy SL et al. 2016</p> <p>ECR 1 : USA / Allemagne / Suède / Espagne</p> <p>(86)</p> <p>ECR 2 : USA / Allemagne</p> <p>(86)</p>	<p>2 ECR, phase III contrôlés contre placebo, double aveugle, groupe parallèle, multicentriques, analyse per protocole</p>	<p>LDX</p> <p>50 ou 70 mg/j</p> <p>12 semaines</p>	<p>ECR 1 N=383 86,54% ♀</p> <p>Groupe LDX (N=192)</p> <p>Groupe Placebo (N=191)</p> <p>18 à 55 ans BED modéré à sévère***</p> <p>ECR 2 N= 390 85,25% ♀</p> <p>Groupe LDX (N=195)</p> <p>Groupe Placebo (N=195)</p> <p>18 à 55 ans BED modéré à sévère***</p>	<p>Taux de réduction du nombre de jours de binge par semaine*, entre début et fin de l'étude</p>	<p>ECR 1 Pourcentage de participants ayant quitté l'étude - Placebo : 18% - LDX : 18%</p> <p>Réduction significative du nombre de jours de binge par semaine dans le groupe LDX vs groupe placebo à la semaine 11-12 : -1,35 [-1,7–1,01], p<0,001</p> <p>ECR 2 Pourcentage de participants ayant quitté l'étude : - Placebo : 25% - LDX : 25%</p> <p>Réduction significative du nombre de jours de binge par semaine dans le groupe LDX vs groupe placebo à la semaine 11-12 : -1,66 [-2,04–1,28], p<0,001</p>
---	--	--	--	--	--

McElroy SL et al. 2015 USA (127)	ECR, phase II, contrôlé contre placebo, double aveugle, groupe parallèle, monocentrique, analyse per protocole	Armodafi -nil 150 ou 250 mg/j 10 semaines	N=60 Groupe Armodafinil (N=30) 93%♀ Groupe Placebo (N=30) 77%♀ 18 à 65 ans BED modéré à sévère**	Nombre de jours de binge par semaine*	Pourcentage de participants ayant quitté l'étude : - Placebo : 50% - LDX : 47% Absence de différence significative entre le groupe placebo et le groupe armodafinil (p=0,15)
McElroy SL 2015 USA (85)	ECR, Phase II, contre placebo, double aveugle, groupe parallèle, multicentrique,a nalyse per protocole	LDX 30, 50 ou 70mg/j 11 semaines	N=260 Groupe LDX (N=196) 82,7%♀ Groupe Placebo (N=64) 77,8 ♀ 18 à 55 ans BED modéré à sévère**	Taux de réduction du nombre de jours de binge par semaine*	Pourcentage de participants ayant quitté l'étude : - Placebo : 27 % - LDX : 23 % Réduction du nombre de jours de binge par semaine significative pour les groupes LDX à 50 et 70 mg/j, respectivement de -1,49 (0,066), p=0,008 et de -1,57 (0,067), p<0,001 Absence de réduction significative pour le groupe LDX à 30 mg/j

Davis C et al. 2016 USA (125)	ECR, contrôlé contre placebo, double aveugle, cross-over	MPH 0,5 mg/kg (dose maximale 55 mg) Dose unique	N=198 76,77%♀ Groupe BED (N=90) Groupe sans BED (N=108) IMC ≥ 25 24 à 50 ans	a) « <u>Snack food challenge</u> » - Échelle non standardisée d'évaluation de l'appétit - Craving (évalué par le GFCQ) - Pourcentage de consommation du snack (pourcentage de perte de poids) b) <u>Échelle visuelle analogique non standardisée constituée de 10 items</u> : vigilance, contrariété, anxiété, dépression, paranoïa, joie, « <i>feeling high</i> », agitation, fatigue, effet global	a) Réponse au MPH plus importante pour les femmes que les hommes sur le « snack food challenge » aussi bien pour la : - Diminution de l'appétit, p=0,007 - Diminution des cravings, p=0,048 - Diminution du pourcentage de consommation du snack, p=0,032 b) Réponse au MPH plus rapide et plus importante pour les femmes que les hommes sur l'échelle visuelle analogique sur 2 items : - L'effet global de la substance, p=0,037 - « <i>feeling high</i> », p=0,018 Absence de modulation de la réponse au MPH par le statut BED ou le statut non BED sur les paramètres étudiés
Davis C et al. 2007	ECR, pharmaco génétique, contrôlé contre	MPH 0,05 mg/kg/j	Groupe BED (N=32) 84,4 %♀ Groupe Témoin	Indice d'appétit	Plus grande suppression de l'appétit chez les sujets BED avec MPH présentant au moins une copie de l'allèle à 9-répétitions du gène DAT1 par rapport aux sujets

Canada (124)	placebo, double aveugle, cross- over Évaluer l'influence du génotype du polymorphisme du gène DAT1 sur l'appétit	(dose maximale 55 mg)	(N=46) 97,8%♀ 25 à 45 ans		témoins avec le même génotype et aux sujets BED et témoins avec le génotype 10/10 (p=0,039) Pas de différence significative concernant appétit entre groupe BED et groupe témoin avec le génotype 10/10
-----------------	--	-----------------------------	-------------------------------------	--	--

BED : *Binge Eating Disorder* , GFCQ : *General Food Cravings Questionnaire* , CGI-S : *Clinical Global Impressions- Severity*, DAT1 : *Dopamine transporter 1*, ECR : Essai Clinique Randomisé, LDX : Lisdexamfétamine, LP : Libération Prolongée, MPH : Méthylphénidate, N = nombre de patients randomisés, TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale , YBOCS-BE : *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for BE*

* nombre de jours de binge par semaine = nombre de jour où ≥ 1 épisode de binge par semaine

** BED modéré à sévère : ≥ 3 jours où au moins un épisode de binge sur la journée, par semaine

*** BED modéré à sévère : ≥ 3 jours où au moins un épisode de binge sur la journée, par semaine, les 14 jours avant le début de l'étude et un score CGI-S ≥ 4

Tableau V . Principaux résultats concernant le profil de sécurité de la lisdexamfétamine dans l'hyperphagie boulimique issus des essais cliniques

	McElroy et al. 2015 (85)	Guerdjikova et al. 2016 (117)	McElroy et al. 2016 ECR 1 (86)	McElroy et al. 2016 ECR 2 (86)	Gasior et al. 2017 (118)	Hudson et al. 2017 (119)
Nombre de patients dans l'analyse de sécurité	N=259	N=50	N= 379	N= 366	N=599	N=270
Durée de l'étude	12 semaines	12 semaines	12 semaines	12 semaines	52 semaines	26 semaines
Incidence des EI	- Placebo : 58,7% - LDX : 84,7%	Non renseigné	- Placebo : 58,8% - LDX : 82,3%	- Placebo : 50,8% - LDX : 77,3%	- LDX : 80,4%	- Placebo : 46,3% - LDX : 60,3%
EI les plus fréquemment retrouvés dans le groupe LDX ($\geq 10\%$ des participants)	Respectivement pour la LDX à 30, 50 et 70 mg/j : - Sécheresse buccale (33,3%, 33,8% et 41,5%) - Diminution de l'appétit (25,8%, 20,0% et 18,5%) - Insomnie (10,6%, 15,4% et 13,9%)	- Sécheresse buccale (48%) - Insomnie (44%) - Nervosité (28%)	- Sécheresse buccale (39,6%) - Céphalée (13,5%) - Insomnie (17,7%)	- Sécheresse buccale (33,1%) - Céphalée (10,5%) - Insomnie (17,7%)	- Sécheresse buccale (27,2%) - Céphalée (13,2%) - Insomnie (12,4%) - Infections des VAS (11,4%)	- Rhinopharyngite (9,6%) - Céphalée (8,8%) - Infection des VAS (8,1%) - Sécheresse buccale (5,1%)

	- Céphalée (13,6%, 13,8% et 7,7%)					
Pourcentage d'EI entraînant une interruption du traitement	- LDX : 3,1% - Placebo : non reporté	- LDX : 8% - Placebo : 8%	- LDX : 6,3% - Placebo : 2,7 %	- LDX : 3,9% - Placebo : 2,2 %	LDX : 9% dont - Insomnie (N=5) - Anxiété (N=4) - Irritabilité (N=4) - Augmentation de la TA (N=3) - Hypoesthésie (N=1) - Rash (N=2)	- LDX : 4,4% - Placebo : 0
Pourcentage d'EI grave	- LDX : 1,5% tous considérés comme non imputables au traitement Placebo : non reporté	LDX : 2% (un cas de douleur thoracique avec anomalies transitoires de l'ECG et inversion de l'onde T en V3-V5, imputable au traitement) Placebo : 2%	LDX : 1,6% (dont un cas de syncope imputable au traitement) Placebo : 1,1 %	LDX : 0,6% (dont un cas de syncope imputable au traitement) Placebo : 1,1 %	LDX : 2,8% (dont un cas de syndrome coronarien aigu et de tachycardie supraventriculaire)	LDX : 1,5% (aucun cas imputable au traitement) Placebo : 0
Décès dans le groupe LDX	un par surdosage en amphétamine/	0	0	0	0	0 mais décès d'un

	méthamphétamine					nouveau-né d'une participante à la naissance (malformations congénitales : omp halocèle, hernie diaphragmatique et malformations des membres)
Potentiel suicidogène de la LDX(évalué par l'échelle C-SSRS) dans le groupe LDX	LDX : - TS : 0 - IDS: 0 - Comportement auto-agressif sans intentionnalité suicidaire associée : 0 Placebo : 0	LDX : - TS : 0 - IDS: 0 - Comportement auto-agressif sans intentionnalité suicidaire associée : 0 Placebo : 0	LDX : - TS : 0 - IDS : 0 - Comportement auto-agressif sans intentionnalité suicidaire associée : 0 Placebo : - IDS : 1	LDX : - TS : 0 - IDS: 0 - Comportement auto-agressif sans intentionnalité suicidaire associée : 0 Placebo : 0	LDX : - IDS passive : 7 - IDS active : 2 (1 patient a arrêté le traitement) - Comportement auto-agressif sans intentionnalité suicidaire associée : 4 - TS : 0	LDX : - TS : 0 - IDS : 1 - Comportement auto-agressif sans intentionnalité suicidaire associée : 1 Placebo : - IDS : 1
Potentiel	Non évalué	Non évalué	Variations du	Variations du	Non évalué	Variations du

addictogène de la LDX (évalué par le score ACSA)			score ACSA non significatives Aucun signe de sevrage une semaine après l'arrêt du traitement	score ACSA non significatives Aucun signe de sevrage une semaine après l'arrêt du traitement	Mais 1 sujet ayant eu des craving intermittents à la LDX	score ACSA non significatives
Paramètres cardiovasculaires : variations de la FC, la PAS, la PAD et de l'ECG dans le groupe LDX	NS	NS	NS	NS	NS (cependant 3 sujets partis de l'étude pour élévation tensionnelle)	NS
Variations de poids dans le groupe LDX	- 4,9 kg ($\sigma=3,93$) pour LDX à 50 et 70 mg/j	-4,5 kg [-6,5;-2,5] p <0,0001	-6.35 % de perte de poids [-7,17;-5,54] p<0.001	-5.41% de perte de poids [-6,39;-4,44] p<0.001	-7.04 kg ($\sigma=7,534$)	-8,29 kg ($\sigma=7,62$)
Modifications des paramètres biologiques dans le groupe LDX	NS	NS	NS	NS	NS	NS

LDX : Lisdexamfétamine ; ACSA : *Amphetamine Cessation Symptom Assessment* ; C-SSRS : *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* ; ECG : Électrocardiogramme ; FC : Fréquence Cardiaque ; IDS : Idéations Suicidaires ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; PAS : Pression artérielle Systolique ; NS : Non Significatif ; TA : Tension Artérielle ; TS : Tentative de suicide ; VAS : Voies Aériennes Supérieures

II.2. Résultats issus de méta-analyses (Tableau VI)

Cinq méta-analyses, datant de 2016 à 2019, ont comparé l'efficacité des traitements psychothérapeutiques, pharmacologiques, et notamment l'utilisation de psychostimulants (LDX uniquement) dans le BED (128–132).

II.2.1. Efficacité

Les trois ECR de l'équipe de McElroy et al., datant respectivement de 2015 et de 2016, ont été repris dans une méta-analyse, publiée en 2016 (85,86,128). Cette méta-analyse s'est intéressée spécifiquement à l'analyse de l'efficacité et du profil de sécurité de la LDX dans le traitement du BED modéré à sévère. Elle incluait au total 1033 participants, 583 dans le groupe LDX (dont 66 patients avec une dose de LDX à 30 mg/j) et 450 dans le groupe placebo. Les résultats étaient significatifs et en faveur de la LDX par rapport au placebo, pour plusieurs paramètres :

- la réduction du nombre de jours de binge par semaine avec une différence moyenne standardisée (DMS) de -0,56 [-0,84;-0,28], $p < 0,01$
- la réduction du score YBOCS-BE avec une DMS de -0,77 [-1,02;-0,52], $p < 0,01$
- la réduction de poids avec une DMS de -1,28 [-1,51;-1,06], $p < 0,01$
- l'amélioration du taux de réponse mesuré par le score CGI-S (*Clinical Global impression-severity of Illness Scale*) avec un risque relatif (RR) de 1,58 [1,35;1,84], $p < 0,01$,
- l'amélioration du taux de rémission (rémission définie par le sevrage en binge pendant quatre semaines) avec un RR de 2,43 [1,95;3,01], $p < 0,01$.

La méta-analyse de Brownley et al., publiée en 2016, a évalué l'ensemble des traitements du BED à la fois pharmacologique et psychothérapeutique (129). Elle a inclus au total quinze ECR dont quatre évaluant la TCC, huit évaluant des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur

et de l'appétit (dopamine, noradrénaline, sérotonine) (bupropion, citalopram, désipramine, duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, et sertraline) et trois évaluant spécifiquement la LDX. Les trois derniers ECR sont les mêmes que ceux inclus dans la méta-analyse de Fornaro et al., ci-dessus (85,86). Concernant les trois ECR étudiant la LDX, ont été exclus les patients avec un dosage de LDX à 30 mg/j. Au total, 967 patients ont été inclus, 450 dans le groupe placebo et 417 dans le groupe traitement. Les résultats étaient significativement en faveur de la LDX par rapport au placebo, pour plusieurs paramètres :

- le taux de rémission de 40.2% pour la LDX vs 14.9% pour le placebo, RR = 2.61 [2.04 ; 3.33],
- la réduction du nombre de jour de binge par semaine avec une différence moyenne (DM) à - 1.35 [-1.77;-0.93],
- la réduction du score total YBOCS-BE avec une DM de - 6.50 [-8.82; -4.18],
- la réduction du poids (en % de perte de poids) variant de - 5,41% [-7,17 ; -5,54] à -6,35% [-6,39 ; -4,44], p<0,001
- la réduction du taux de triglycérides (en mmol/L) variant de -0.196 [-0.321; -0.0070] à - 0.199 [-0.310;-0.088], respectivement p= 0,002 et p<0,001.

Par ailleurs, cette méta-analyse a apprécié pour chaque résultat un niveau de preuve associé, basée sur les recommandations de l'*Evidence-Based Practice Center*.

Un niveau de preuve élevé était associé à certains paramètres : le taux de rémission, la réduction du nombre de binge par semaine, et la réduction du poids. Pour les résultats concernant le taux de triglycérides et le score YBOCS-BE, le niveau de preuve était modéré.

Une autre méta-analyse, celle de Peat et al., publiée en 2017, avait pour particularité d'être une méta-analyse en réseau (130). Cette méthode statistique consiste en la généralisation d'une méta-analyse classique, avec comparaison directe, et aussi à une

généralisation de comparaison indirecte. Une comparaison indirecte permet de comparer deux traitements qui n'ont pas été directement confrontés mais seulement évalués contre un troisième traitement faisant le lien avec les deux traitements d'intérêt. Dans cette méta-analyse, cela a permis de comparer la LDX aux antidépresseurs de manière indirecte (tous deux avaient été comparés de manière directe à un placebo). Au total, cette méta-analyse a inclus 30 ECR portant sur le traitement à la fois pharmacologique et psychothérapeutique du BED. L'objectif était de comparer l'efficacité de la LDX par rapport aux antidépresseurs, et celle de la LDX par rapport au placebo dans le traitement du BED. Au total, elle comptait 725 sujets dont 517 dans le groupe LDX et 208 dans le groupe antidépresseurs. Cette méta-analyse appréciait également pour chaque résultat un niveau de preuve, basé sur les recommandations de l'*Evidence-Based Practice Center*.

La LDX était associée à un plus grand taux de rémission, de manière significative, par rapport aux antidépresseurs avec un risque relatif à 1,56 [IC à 95 % de 1,06 à 2,29], et un niveau de preuve modéré. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre LDX et antidépresseurs pour la réduction du nombre de binge par semaine, et la réduction du score YBOCS-BE (avec un niveau de preuve faible pour les deux). Concernant la comparaison entre LDX et placebo, les résultats étaient superposables à la méta-analyse de Brownley et al (129).

La méta-analyse de Ghaderi et al., datant de 2018, a sélectionné 45 ECR comparant l'efficacité des traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et combinés du BED (131). Elle incluait quatre ECR dont trois identiques aux méta-analyses ci-dessus, ainsi que l'ECR de l'équipe de Guerdjikova, évaluant spécifiquement l'efficacité de la LDX dans le traitement du BED (85,86,117). Concernant les ECR de l'équipe de McElroy et de Guerdjikova seuls les sujets avec un dosage de LDX à 70 mg/j étaient inclus dans l'analyse (85,117). Au total, 850 participants étaient inclus. Les résultats étaient

significativement en faveur de la LDX par rapport au placebo, pour plusieurs paramètres :

- la rémission avec une différence de risque (DR) de 0,25 [0,19;0,31], $p < 0,001$.
- la réduction du nombre de binge par semaine avec une DMS de - 0,76 [-0,99 ; -0,53], $p < 0,001$.
- la réduction du poids (en % de perte de poids) avec une DMS de -5,23 [-6,52 ; -3,94], $p < 0,001$.

La méta-analyse la plus récente, datant de 2019, a comparé de la même manière les différents traitements du BED : psychothérapeutiques, pharmacologiques et combinés (132). Au total elle incluait 81 ECR et comptait 7515 participants avec BED. Au total, 2488 participants bénéficiaient d'un traitement psychothérapeutique et/ou pharmacologique (antidépresseurs, anti-épileptiques, psychostimulants) et 2400 participants non traités ou traités par placebo. Elle retrouvait un effet significatif de la LDX par rapport au placebo sur :

- la réduction du nombre d'épisodes de binge, avec une taille d'effet moyenne
- le pourcentage de participants ayant une rémission, avec une taille d'effet moyenne
- la réduction du poids, avec une taille d'effet importante
- la réduction de l'IMC, avec une taille d'effet faible

Le niveau de preuve associé à chacun de ces paramètres a été évalué selon la méthodologie *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ainsi les paramètres, cités ci-dessus, avaient un niveau de preuve insuffisant.

II.2.2. Sécurité

Les données de sécurité des méta-analyses précédemment décrites sont résumées dans le tableau VII (128–132).

Tableau VI. Caractéristiques et principaux résultats des méta-analyses incluses dans l'hyperphagie boulimique

Auteur, Année, Lieu	ECR inclus	Protocole	Sujets (Effectif, sex-ratio, âge)	Résultats concernant l'efficacité de la molécule	Niveau de preuve	Résultats concernant la tolérance de la molécule
Hilbert A et al. 2019 (132)	Quatre-vingt-un ECR inclus - ECR évaluant l'efficacité d'un traitement pharmacologique (antidépresseurs, anti-épileptiques, psychostimulants) - ECR évaluant l'efficacité des traitements combinés (psychothérapeutiques et pharmacologiques)	Traitement pharmacologique versus traitement psychothérapeutique versus traitement combiné	N=7515 avec BED (DSM-IV ou DSM-5) N=2488 avec traitement (psychothérapie ou pharmacothérapie) N=2400 avec placebo ou sans traitement	Effet significatif de la LDX vs placebo sur : - Réduction du nombre d'épisodes de binge (taille d'effet moyenne) - Pourcentage de participants ayant une rémission (taille d'effet moyenne) - Réduction du poids (taille d'effet importante) - Réduction de l'IMC (taille d'effet faible)	Insuffisant pour tous les paramètres (GRADE)	∅
Ghaderi A et al. 2018	45 ECR inclus Dont 17 ECR comparant l'efficacité d'un traitement pharmacologique versus	LDX vs placebo 70 mg/j 11 à 12	N=850 81%♀ 18 à 55 ans	<u>Rémission</u> : DR=0,25 [0,19;0,31] p<0,001	Faible pour tous les paramètres (GRADE)	<u>Incidence des EI</u> - LDX >80 % - Placebo >50 %

Suède (131)	placebo (dont quatre ECR concernant la LDX)	semaines		<u>Fréquence des binge par semaine :</u> DMS=-0,76 [-0,99;-0,53] p<0,001 <u>IMC :</u> DMS =-5,23 [-6,52;-3,94] p<0,001		<u>EI ayant entraîné un arrêt du traitement :</u> - Placebo: 0 à 3 % - LDX : 3 à 6 % dont 1 décès (surdosage en méthamphétamine / amphétamine)
Peat CM 2017 USA (130)	Méta-analyse en réseau 30 ECR inclus Dont 12 ECR évaluant le traitement pharmacologique (trois ECR sur la LDX)	LDX vs antidépresseurs 50 ou 70 mg/j 11 à 12 semaines	N=725 Groupe LDX N=517 Groupe antidépresseurs N=208	<u>Taux de rémission en faveur de la LDX :</u> RR=1,56 [1,06;2,29] <u>Différence moyenne dans le nombre de jours de binge par semaine LDX vs antidépresseurs :</u> DM=-0.48 [-1,17;0,20] <u>Différence moyenne dans le score total YBOCS-BE , LDX vs antidépresseurs :</u> DM=-2.68 [-5.41 ; 0.06]	Niveau de preuve modéré (EPC) Niveau de preuve faible (EPC) Niveau de preuve faible (EPC)	∅

Brownley KA et al. 2016 USA (129)	Quinze ECR inclus dont trois évaluant la LDX	LDX vs placebo 50 ou 70 mg/j 11 à 12 semaines	N=967 Groupe LDX N=517 Groupe placebo N=450 82,11% ♀ 18 à 55 ans	<u>Taux de rémission en faveur de la LDX :</u> 40.2% versus 14.9% pour le placebo RR = 2.61 [2.04;3.33] <u>Réduction du nombre de jours de binge par semaine en faveur de la LDX :</u> DM (en j/s) = - 1.35 [-1.77;-0.93] <u>Réduction significative du score total YBOCS-BE en faveur de la LDX :</u> DM=-6.50 [-8.82;-4.18] <u>Réduction significative du poids (en % de perte de poids) en faveur de LDX :</u> ECR 1 : -5,2% ECR 2 : -6,35% ECR 3 : -5,41%	Haut niveau de preuve (EPC) Haut niveau de preuve (EPC) Niveau de preuve modéré (EPC) Haut niveau de preuve (EPC)	<u>EI les plus fréquemment retrouvés dans le groupe LDX :</u> - Insomnie RR=2,80 [1,74;4,51] - Perturbations générales du sommeil RR=2,19 [1,36; 3,54] - Céphalée RR=1.63 [1,13;2,36] - Troubles gastro-intestinaux RR=2,71 [1,14;6,44] - Niveau plus élevé d'excitation du système nerveux sympathique*** RR=4,28 [2,67;6,87] <u>Diminution de l'appétit plus importante avec LDX (10,5%) vs placebo (2,9%)</u>
--	--	---	--	--	--	--

				<u>Réduction significative du taux de triglycérides (en mmol/L) en faveur de la LDX :</u> ECR 1= -0,199 [-0,310;-0,088] p< 0,001 ECR 2= -0.196 [-0,321;-0,0070] p=0,002	Niveau de preuve modéré (EPC)	<u>EI graves dans le groupe LDX :</u> N=4 (dont 2 syncopes imputables à la LDX)
Fornaro M et al. 2016 USA (128)	Trois ECR inclus	LDX vs Placebo 30, 50 ou 70 mg/j 11 à 12 semaines	N=1033 Groupe LDX N=583 Groupe Placebo N=450 18 à 55 ans 84,35 % ♀ BED modéré à sévère*	<u>Taux de rémission ** en faveur de la LDX :</u> RR=2,43 [1,95;3,01] p<0,01 <u>Réduction du nombre de jours de binge par semaine en faveur de la LDX :</u> DMS=-0,56 [-0,84;-0,28] p<0,01 <u>Réduction du score YBOCS-BE en faveur de la LDX :</u> DMS=-0,77[-1,02 ;0,52] p<0,01		<u>EI entraînant une interruption du traitement dans le groupe LDX vs placebo :</u> RR=2,19 [1,03;4,66] p=0,04

				<u>Amélioration du taux de réponse (score CGI-S) en faveur de la LDX:</u> RR=1,58 [1,35;1,84] p<0,01 <u>Réduction de poids, en faveur de LDX :</u> DMS=-1,28 [-1,51;-1,06] p<0,01		
--	--	--	--	--	--	--

BED : *Binge Eating Disorder* , CGI-S : *Clinical Global-Impression-Severity of Illness Scale* , DM : Différence Moyenne , DR : Différence de Risque , ECR : Essai clinique Randomisé , EI : Effets Indésirables , EPC : *Evidence-Based Practice Center* , GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* LDX : Lisdexamfétamine , RR : Risque Relatif , DMS : Différence Moyenne Standardisée , YBOCS–BE : *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for Binge Eating*

* BED modéré à sévère = plus de trois jours de binge par semaine pendant au moins deux semaines consécutives

** Rémission = absence de binge pendant quatre semaines

*** Excitation du système nerveux sympathique = présence de l'un des symptômes suivants : anxiété, sécheresse buccale, sensation de nervosité, augmentation de la tension artérielle et/ou de la fréquence cardiaque, palpitations.

III. Intérêts des psychostimulants dans la boulimie

Un essai clinique, 4 séries de cas et 5 cas cliniques ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'usage des psychostimulants dans la boulimie (133–141) .

III.1. Résultats issus de cas cliniques (tableau VII)

L'ensemble des cas cliniques, publiés entre 1989 et 2017, comprenait 26 patients atteints de boulimie (133–141). Il s'agissait de femmes entre 15 et 42 ans avec des IMC de 18,7 à 38,4 kg/m². Ces patients présentaient une comorbidité psychiatrique importante : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (N=18), troubles de l'humeur (dépression N=7 ; trouble bipolaire N=1), troubles anxieux (phobie sociale N=1 ; trouble anxieux généralisé N=1 ; état de stress post-traumatique N=1). On retrouvait également des comorbidités addictologiques : trouble de l'usage de cannabis (N=4), d'alcool (N=3), et de cocaïne (N=1). Ces comorbidités pouvaient faire l'objet d'autres traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques chez les patients. Par ailleurs, l'initiation du traitement par psychostimulant était justifiée par un diagnostic comorbide de TDAH chez 18 des 26 patients.

Les différents psychostimulants introduits étaient la dextroamphétamine (N=9), le méthylphénidate (N=7), la LDX (N=5), et des sels mixtes d'amphétamine (N=5). La durée du suivi des patients était variable d'un cas à l'autre et pouvait s'étendre de 1 à 24 mois.

III.1.1. Efficacité

Concernant les résultats d'efficacité, les évaluations étaient essentiellement non standardisées. Le principal critère de jugement était la fréquence des épisodes de binge et de purge. Une rémission complète des épisodes de binge et purge était rencontrée par 14 patients (dont 11 avec un diagnostic de TDAH comorbide) et une rémission partielle pour

11 des 26 patients (7 patients avec le diagnostic comorbide de TDAH). A noter que la rémission complète était définie par l'absence d'épisodes de binge et de purge mais sans durée précise, et la rémission partielle par une réduction de la fréquence des épisodes de binge et purge. Parmi les patients ayant éprouvé une rémission complète, sept avaient reçu de la dextroamphétamine, quatre du méthylphénidate, et trois des sels mixtes d'amphétamine. Parmi les patients avec une rémission partielle, quatre avaient reçu de la LDX, trois du méthylphénidate, trois des sels mixtes d'amphétamine et un de la dextroamphétamine. Seul un patient n'a pas éprouvé de réduction des épisodes de binge et purge avec l'introduction du traitement (LDX) (141). Hormis le critère de réduction des épisodes de binge et purge, certains patients ont pu bénéficier d'autres points d'amélioration clinique notamment une diminution des craving (décrite chez neuf patients : trois ayant du méthylphénidate, trois des sels mixtes d'amphétamine, trois de la dextroamphétamine) et une diminution des préoccupations liées à l'alimentation (décrite chez quatre patients : trois ayant reçu de la dextroamphétamine et un ayant reçu des sels mixtes d'amphétamine).

III.1.2. Sécurité

Concernant les données de sécurité, l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé était l'effet rebond (N=10). Plusieurs patients ont décrit des oublis de traitement lors de périodes de congés ayant entraîné une résurgence des épisodes de binge et de purge, qui ont cessé lors de la reprise des psychostimulants. On retrouvait des effets indésirables non graves, décrits dans la littérature : céphalée (N=1), troubles du sommeil (N=3), sécheresse buccale (N=1), réduction de l'appétit (N=2), nausée (N=1) nervosité (N=2) recrudescence anxieuse (N=1) labilité émotionnelle (N=1) fléchissement thymique (N=1). Une patiente a présenté une rechute de ses consommations d'alcool sous psychostimulant (139). Concernant les modifications de poids sous traitement, l'IMC était

resté stable pour 19 patients sur 21, seule une patiente a présenté une diminution significative de poids (IMC de 24,6 à 20,8 après trois mois de suivi, correspondant à une diminution de 15 % de l'IMC) en lien selon les auteurs avec une restriction alimentaire volontaire (139).

Tableau VII. Caractéristiques et principaux résultats des cas cliniques inclus dans la Boulimie

Auteur, Année, Lieu	Molécule évaluée Dose Durée	Sujets (nombre, genre, âge, IMC comorbidités)	Thérapeutiques complémentaires	Critères de Jugement	Principaux résultats concernant l'efficacité	Principaux résultats concernant le profil de sécurité des psychostimulants
Keshen A. et al. 2017 Canada (141)	LDX 50 à 70 mg/j (Cas 1,2,3,4,6) Sels mixtes d'amphétamine LP 40 mg/j (Cas 5) 1 mois (4) 4 mois (1) 5 mois (3) 11 mois (6) 13 mois (2) 14 mois (5)	N=6 sex-ratio non spécifié 22 à 36 ans IMC : 21 à 29 - Trouble de l'usage de THC - Personnalité dépendante (1,3), évitante (3), obsessionnelle-compulsive (3,4) - Phobie sociale et dépression (6)	Venlafaxine 187,5 mg Methotrimeprazine 12,5mg Zopiclone 7,5 mg (3) Fluoxétine 40 mg (5)	Nombre de jours par mois où ≥ 1 épisode de binge et/ou de purge à 1 mois après l'instauration du traitement	Pour 4 participants (2,3,4,6) réduction du nombre de jours par mois où ≥ 1 épisode de binge et/ou de purge Pour 1 participant (5) rémission complète (= absence d'épisode de binge et/ou de purge) Pour 1 participant (1) pas de changement.	Sécheresse buccale, diminution de l'appétit (2) Possible augmentation mineure de l'anxiété (lien de causalité avec LDX difficile à établir) (3) IMC stable

Ioannidis K et al. 2014 UK (140)	MPH LP 18 mg/j (augmenté après deux semaines mais dose non spécifiée) 8 mois	N=1 (♀) 23 ans - TDAH (type mixte) - Dépression	Sertraline (dose non spécifiée) TCC Programme thérapeutique du service (image corporelle, exercices de groupe)	Évaluations non standardisées des symptômes de BN Score EDE-Q Évaluation non standardisée du fonctionnement global	Amélioration des symptômes suivant après deux semaines : - Augmentation de la capacité à contrôler les épisodes de binge/ purge - Réduction du craving - Réduction des épisodes de binge/purge en terme de durée et d'apport calorique total Rémission partielle des symptômes de BN après huit mois (3 épisodes de binge/purge par semaine) Score EDE-Q : 5,6/6 à 2,14/6 Amélioration du fonctionnement global	Diminution modérée de l'appétit IMC stable
--	---	---	---	---	---	--

Keshen A et al. 2013 Canada (139)	Sels mixtes d'amphétamine LP 20 mg/j (Cas 4) 40 mg/j (Cas 1,2,3) Dextroamphémine 20 mg/j, puis MPH (doses non spécifiées) (Cas 5) 3 à 4 mois	N=5 (♀) 20 à 34 ans IMC : 20,6 à 38,4 - TDAH (1,2,3,4,5) - Dépression (1) - Traits de personnalité borderline (3,4) - Trouble de l'usage d'alcool (3)	Fluoxétine (dosage non spécifié) (3) Quétiapine faible dosage (dosage non spécifié) (4)	Fréquence des épisodes de binge et/ou de purge par mois (à 3-4 mois après l'instauration du traitement) Évaluations non standardisées des symptômes de BN	Rémission complète des épisodes de binge et/ou de purge (1,3) et partielle pour les autres cas (2,4,5). Diminution des craving (1,4,5)	Céphalées et nausées (résolutifs spontanément en plusieurs semaines) (1) Diminution modérée de l'appétit (1,2) Fléchissement thymique (1) Troubles du sommeil (3,4) Rechute du trouble d'usage d'alcool (3) Labilité émotionnelle (4) Nervosité le premier jour du traitement (5) Effet Rebond (1,3,4) / Augmentation des craving à l'arrêt du traitement (5) IMC stables sauf pour un sujet avec une perte de
--	--	---	--	--	---	--

						poids significative (IMC de 24,6 à 20,8 soit une diminution de 15%) (3)
Guerdjikova Al et al. 2013 USA (138)	MPH 72 mg/j per os pendant 5 mois (a) puis 30 mg/j transdermique pendant 7 mois (b)	N=1 (♀) 32 ans IMC : 19,7 - Trouble bipolaire type 1 - Dépendance aux substances (cocaïne, alcool) - TDAH - Trouble panique	Quétiapine (600mg/j) Lamotrigine (300mg/j) Psychothérapie (type non spécifié)	Évaluations non standardisées des symptômes de BN	(a) Rémission complète des symptômes de BN (b) Rémission complète des symptômes de BN (> 1 an)	Aucun EI rapporté Signes vitaux stables IMC stable
Dukarm CP 2005 USA (137)	Dextroamphémine 10 mg x 3/j (Cas 2,3,4,5) 15 mg x 3/j (Cas 1) 4 mois (4) 6 mois (5) 15 mois (1,2)	N= 6 (5♀) 15 à 24 ans IMC : 18,7 à 23,3 - TDAH (1,2,3,4,5,6) - Maladie de Basedow (1) - Hypothyroïdie,	Aucune rapportée	Évaluations non standardisées des symptômes de BN	Rémission complète des épisodes de binge et/ou de purge pour tous les cas Diminution des préoccupations autour de l'alimentation (1,3,4) Diminution des craving (3,4)	Insomnie (difficultés d'endormissement) (2) Nervosité (2) Absence d'EI reporté (1,3,5,6) Effet rebond (3,4) IMC stables

	17 mois (6) 24 mois (3)	dépression (4)			Diminution de l'anxiété en lien avec l'alimentation et l'image corporelle (Cas 3) Amélioration de la capacité à planifier les repas (Cas 6)	
Drimmer EJ 2003 USA (136)	MPH 40 mg/j (1) Sels mixtes d'amphétamine 20 mg/j (Cas 2) Dextroamphé-tamine 10 mg/j (Cas 3) 2 mois (3) 10 mois (2) 24 mois (1)	N=3 (♀) 21 à 42 ans IMC : non spécifiés - TDAH (1,2) - Dépression (Cas 1,3) - ESPT (3)	Sertraline 50 mg/j (3)	Évaluations non standardisées des symptômes de BN	Rémission complète des épisodes de binge et/ou de purge (1,3) . Rémission partielle des épisodes de binge et/ou de purge (2). Diminution des craving et meilleur contrôle de la BN (1) Diminution des préoccupations liées à la nourriture (2).	Effet rebond (1,2) IMC non spécifiés
Sokol MS et al. 1999	MPH 20 mg/j (Cas 1) MPH 15 mg/j puis Pemoline*	N=2 (♀) 20 à 38 ans IMC : non spécifiés	Fluoxétine (dose non spécifiée) (Cas 2)	Évaluations non standardisées des symptômes de	Rémission complète des épisodes de binge et/ou de purge (1) Rémission partielle des épisodes de binge	Effet rebond (2) avec MPH (diminué par MPH LP) IMC non spécifiés

USA (135)	<p>puis MPH LP (dose non spécifiée) (Cas 2)</p> <p>10 mois (1) 12 mois (2)</p>	<p>- Trouble de personnalité borderline (Cas 1,2) - TDAH (Cas 1,2) -TAG (Cas 2) - Dépression (Cas 2)</p>		<p>BN</p> <p>Score EAT</p> <p>Évaluations non standardisées du fonctionnement global</p>	<p>et/ou de purge (2) Diminution des craving (1)</p> <p>Score EAT : diminution de 28,9 à 16,3 après 6 jours de traitement (1)</p> <p>Amélioration du fonctionnement psycho social global et des relations interpersonnelles(1)</p>	
Schweickert LA et al. 1997 USA (134)	<p>MPH 15 mg/j 16 semaines</p>	<p>N=1 (♀) 25 ans</p> <p>IMC : 20</p> <p>- TDAH - Dépendance à l'alcool - ATCD d'usage à risque de substances psychoactives (LSD, cocaïne, cannabis)</p>		<p>Évaluations non standardisées des symptômes de BN</p>	<p>Rémission complète des épisodes de binge et/ou de purge</p>	<p>Aucun EI rapporté</p> <p>IMC stable</p>

Messner E 1989 (133)	MPH 5 à 15 mg/ j puis MPH LP à 20 mg/j 20 semaines	N=1 (♀) 27 ans IMC : non spécifié		Évaluations non standardisées des symptômes de BN	Rémission partielle des épisodes de binge et/ou de purge Diminution des craving	Effet rebond à l'arrêt IMC non spécifié
-------------------------------	--	---	--	--	--	--

LDX : Lisdexamfétamine, MPH = Méthylphénidate , BN : Boulimie Nerveuse, TDAH : Trouble du Déficitaire de l'Attention et Hyperactivité , EDE-Q : *Eating Disorder Examination Questionnaire* ; ESPT : État de Stress Post Traumatique , TAG : Trouble Anxieux Généralisé , IMC : Index de Masse Corporelle , LP : Libération prolongée, EAT : *Eating Attitude Test* (trouble des conduites alimentaires si score > 20)

* En 2005, la FDA a retiré l'approbation de la pémoline en raison d'une hépatotoxicité

III.2. Résultats issus d'un essai clinique (tableau VIII)

Un seul essai clinique datant de 1983 traitait de l'usage de méthylamphétamine dans la boulimie (142). Cet essai suggérait qu'une seule administration intra-veineuse de méthylamphétamine induisait un effet anorexigène d'installation rapide et de courte durée : une réduction de l'appétit (pendant environ les 2 heures suivant l'injection), une diminution de la quantité d'aliments ingérés (évaluée 2 heures après l'injection). Elle entraînait également un effet euphorisant. Aucune donnée sur le profil de sécurité de la molécule n'avait été rapportée.

Tableau VIII. Caractéristiques et principaux résultats des essais cliniques inclus dans la boulimie

Année, Auteur, Lieu	Type d'étude	Molécule évaluée, Dose, Durée	Population (Effectif, genre, âge)	Critère de jugement principal	Résultats principaux concernant l'efficacité de la molécule	Résultats principaux concernant le profil de sécurité de la molécule
Ong et al. 1983 UK (142)	Essai clinique, double aveugle, schéma croisé (placebo)	Méthylamphétamine dose unique IV (0,2 mg/kg)	N=8 87,5%♀ 21 à 35 ans BN	- Consommation d'aliments évaluée 2 heures après prise du traitement - Évaluation de l'appétit à l'aide d'une EVA, au cours des 2 heures après injection - Évaluation non standardisée de l'humeur (notes de l'observateur sur les changements d'humeur)	- Consommation d'aliments significativement inférieure après méthylamphétamine vs placebo (224 ±111 calories vs 943 ±222, p<0.02) - Diminution plus importante de l'appétit dans les deux heures après la prise de méthylamphétamine qu'après placebo (p <0.02) - 7/8 patients apparaissent plus euphoriques et alertes après la prise de méthylamphétamine qu'après celle de placebo.	∅

IV : Intraveineux ; BN : bulimia nervosa ; EVA : Échelle Visuelle Analogique

DISCUSSION

I. Synthèse des résultats

L'objectif de cette revue était de faire un état des lieux actualisé de la littérature concernant l'intérêt des psychostimulants dans la boulimie et l'hyperphagie boulimique. La plupart des études concernaient l'utilisation de la LDX dans le traitement de l'hyperphagie boulimique, peu d'études ont évalué l'utilisation d'autres psychostimulants dans cette indication. De même, peu d'études se sont intéressées à l'usage de psychostimulants dans le traitement de la boulimie.

I.1. Hyperphagie boulimique

I.1.1. Efficacité

Cette revue a mis en évidence une efficacité de la LDX, versus placebo, dans le traitement du BED modéré à sévère (85,86). En effet, la LDX agissait sur plusieurs paramètres : une réduction du nombre de binge par semaine, une amélioration du taux de rémission, une réduction du poids et de l'IMC, une amélioration globale de la pathologie, ainsi que de sa psychopathologie (notamment la composante obsessionnelle-compulsive) et une réduction du taux de triglycérides (128–132). Il a été également mis en évidence une diminution du temps de rechute sous LDX versus placebo chez les patients ayant un BED (119). Alors que la LDX a reçu l'approbation de la FDA en 2015 dans le traitement du BED modéré à sévère aux États-Unis, cette molécule n'est pas commercialisée en France (143).

À notre connaissance, une seule étude a évalué l'efficacité de l'armodafinil dans le traitement du BED, mais cette dernière n'a pas montré de réduction du nombre de binge par semaine de manière significative par rapport au placebo chez les patients (127). Par ailleurs, l'armodafinil n'est pas commercialisé en France, mais il est disponible aux États-Unis dans d'autres indications (réduction de la somnolence diurne excessive chez des patients avec narcolepsie ou troubles du sommeil en lien avec un travail posté ou SAHOS) (144).

Les données de cette revue de la littérature étaient limitées concernant l'efficacité du méthylphénidate dans le BED. Il n'a pas été mis en évidence une efficacité supérieure du méthylphénidate par rapport à la TCC dans le traitement du BED concernant la réduction du nombre de binge par semaine (126). Cependant, le méthylphénidate était associé à une réduction significative de l'IMC par rapport à la TCC.

D'autre part, deux études ont évalué les facteurs influençant la réponse au méthylphénidate : le genre féminin ou masculin, le statut BED ou non BED, et le polymorphisme génétique du gène transporteur de la dopamine (DAT1) (124,125). La première étude a montré une plus grande suppression de l'appétit, en réponse à une dose unique de méthylphénidate, chez les sujets BED présentant au moins une copie de l'allèle à 9-répétitions du gène DAT1 par rapport aux sujets témoins avec le même génotype et aux sujets témoins ou BED avec le génotype 10/10 (124). Ainsi les sujets BED avec un génotype 9/10 ou 9/9 auraient une meilleure réponse au méthylphénidate que ceux avec un génotype 10/10. Une autre étude a quant à elle mis en évidence que des patients atteints de TDAH avec un génotype 10/10 présentaient une meilleure réponse au méthylphénidate (145). D'autres études du polymorphisme génétique des patients BED, à plus grande échelle, pourraient permettre de concourir à l'identification de facteurs prédictifs de la réponse au méthylphénidate. La seconde étude retrouvait une réponse au

méthylphénidate plus importante chez les femmes par rapport aux hommes : réduction de l'appétit, des craving et de la consommation d'aliments (125). Les femmes rapportaient également de manière plus importante et rapide les effets globaux de la substance et notamment le « *feeling high* » par rapport aux hommes. Cependant, il n'y avait pas de modulation de la réponse au méthylphénidate par le statut BED ou le statut non BED sur les deux types d'évaluation. Cette différence de réponse aux psychostimulants en fonction du genre semblerait être en lien avec la présence d'œstrogènes chez les femmes qui potentialiseraient les effets centraux des stimulants via une modulation dopaminergique (146–148). Par ailleurs, une étude pré-clinique suggérait que les propriétés pharmacocinétiques des psychostimulants seraient différentes en fonction du genre (149). Il serait nécessaire de réaliser des essais cliniques de plus grande envergures pour comparer les profils d'efficacité et de sécurité des psychostimulants entre hommes et femmes. Par ailleurs, cette étude suggère une réponse au méthylphénidate similaire chez les sujets en surpoids ou obèses présentant ou non un BED. De même, une étude a démontré des altérations dans le système de neurotransmission dopaminergique chez les patients souffrant d'obésité, les prédisposant ainsi à un risque de comportements alimentaires pathologiques de type binge (150). Cela pourrait expliquer l'absence de différence de réponse retrouvée dans cette étude entre patients ayant un BED et patients obèses.

I.1.2. Profil de sécurité

Généralités

Dans cette revue, le profil de sécurité des psychostimulants dans le traitement de l'hyperphagie boulimique a été essentiellement évalué pour la LDX. Aucune étude n'a évalué, à notre connaissance, le profil de sécurité du méthylphénidate dans cette indication et peu d'études se sont intéressées au profil de sécurité de l'armodafinil.

La LDX, prescrite aux posologies de 50 ou 70 mg/j, a été généralement bien tolérée par les participants, aussi bien dans les études à court terme que dans les études à moyen terme (85,86,117–119). De même, le profil de de sécurité de la LDX dans ces différents essais était similaire à celui observé pour la LDX dans le traitement des patients atteints de TDAH (151,152).

L'ensemble des études évaluées dans cette revue a mis en évidence une fréquence d'effets indésirables plus importante sous LDX versus placebo avec un taux d'interruption de la LDX par rapport au placebo deux fois plus élevé (128). Les effets indésirables les plus fréquents sous LDX étaient les insomnies et les perturbations générales du sommeil (deux à trois fois plus élevées que dans le groupe placebo), les céphalées (un et demi fois plus élevées que dans le groupe placebo), les troubles gastro intestinaux (trois fois plus élevés que dans le groupe placebo) et enfin un niveau quatre fois plus élevé d'excitation du système nerveux sympathique (nervosité, palpitations, tachycardie) (129). À noter que les mêmes effets indésirables ont été rapportés pour la LDX dans le traitement du TDAH (151). Ces effets étaient souvent présents en début de traitement et n'ont nécessité dans les études ni l'arrêt de ce dernier, ni l'association d'un traitement symptomatique, ni un ajustement de posologie (143,153). La plupart des effets indésirables liés au traitement par la LDX étaient peu graves. En effet, dans l'ensemble des études, ces derniers concernaient de 0,6 % à 2,8 % des participants et tous n'étaient pas liés à la prise de LDX : sur 1329 patients seuls cinq participants ont présenté des effets indésirables graves imputables à la LDX (85,86,117–119). Quatre de ces évènements étaient cardiovasculaires, nous les détaillerons plus bas.

La prescription de ce type de traitement n'est donc pas sans risque. Citrome et al. se sont ainsi intéressés à quantifier la balance bénéfique risque de la prescription de LDX dans le BED (154). Dans leur étude, la LDX était 11 fois plus susceptible d'aboutir à une rémission que d'aboutir à une interruption de traitement en raison d'un effet indésirable.

Le profil de sécurité de l'armodafinil semblait moins favorable que celui de la LDX, notamment d'un point de vue cardiovasculaire, ce dernier entraînant une augmentation significative de la fréquence cardiaque (127). Le type d'effets indésirables de l'armodafinil était superposable à ceux retrouvés pour la LDX.

Au total, cette revue de la littérature a mis en exergue plusieurs types d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière que nous allons détailler : un risque cardiovasculaire, un risque de diminution d'appétit et de perte de poids, un risque de pharmacodépendance et un risque suicidogène.

Risque cardiovasculaire

Dans l'ensemble des études évaluées dans cette revue, quatre effets indésirables graves cardiovasculaires sur une population de 1329 patients ont été rapportés avec la LDX : deux cas de syncopes, un cas de douleur thoracique avec anomalies transitoires de l'ECG et inversion de l'onde T en V3-V5 et un cas de syndrome coronarien aigu avec tachycardie supra ventriculaire (86,117,118). Pour ce dernier cas, le sujet avait eu une double dose de traitement le jour de ces événements (100mg de LDX) (118). De même, les études évaluées dans cette revue n'ont pas relevé de modifications significatives des paramètres vitaux (pression artérielle systolique et diastolique, pouls), ou des paramètres de l'ECG sous LDX. Cette revue semble donc suggérer que bien que le profil de sécurité soit globalement favorable, une surveillance cardiovasculaire accrue reste indispensable. En effet, la plupart des psychostimulants ont des propriétés sympathomimétiques (96). Ils augmentent la fréquence cardiaque et peuvent ainsi conduire à des arythmies. Ils augmentent également la pression artérielle systémique, mais aussi celle de la circulation pulmonaire (96). Dans les études incluses dans cette revue, les motifs d'exclusion suivants ont été appliqués : hypertension modérée ou grave, troubles du rythme

cardiaque, cardiomyopathies, maladies cardiovasculaires symptomatiques; l'obésité et le tabagisme étaient toutefois acceptés. Or, comme nous l'avons vu précédemment, les sujets atteints de BED sont prédisposés à un risque accru de pathologies cardiovasculaires en raison d'une association fréquente avec une obésité et un syndrome métabolique (4,16,19). Cela pourrait peut-être expliquer la faible incidence d'évènements indésirables cardiovasculaires dans les études incluses dans cette revue. Une évaluation cardiologique initiale semble ainsi indispensable ainsi qu'un suivi régulier des paramètres vitaux des patients bénéficiant d'un traitement psychostimulant.

Risque de perte de poids et d'appétit

L'ensemble des études incluses dans cette revue retrouvait une réduction significative du poids (de 5,41 à 6,35 %) chez les participants ayant pris de la LDX et une réduction de l'appétit plus importante (10,54 % pour la LDX vs 3 % pour le placebo) (85,86,117–119,129). Le risque de perte poids sous psychostimulants peut être perçu par les cliniciens comme un effet bénéfique du traitement chez des patients présentant fréquemment une obésité associée (4,16,19). Il peut être également perçu comme un effet indésirable, en raison du risque de détournement d'utilisation à visée amaigrissante. En effet, l'effet anorexigène des amphétamines et de leurs dérivés est bien connu. Les psychostimulants jouent un rôle dans la régulation de l'appétit et de la perte de poids. Leur effet anorexigène serait médié par leur action sur l'insula, région impliquée dans le contrôle de l'appétit à travers la sensation de dégoût (96). Cependant, une revue de littérature évaluant l'impact du méthylphénidate sur l'appétit et le poids dans une population d'enfants et d'adolescents retrouvait que la perte de poids était plus importante pendant les premiers mois de traitement, avec une tendance à se normaliser par la suite (155). Toutefois, la surveillance régulière du poids des sujets bénéficiant de psychostimulants semble nécessaire pendant toute la durée du traitement.

Risque de pharmacodépendance

Plusieurs études dans cette revue ont évalué le risque de pharmacodépendance aux psychostimulants, notamment à la LDX et à l'armodafinil, par le biais de l'échelle *Amphetamine Cessation Symptom Amphetamine* (ACSA) (85,118,119,127). Dans ces études, les variations de l'échelle ACSA étaient non significatives, en d'autres termes la majorité des participants ne présentaient pas de signes en faveur d'une pharmacodépendance. Cependant, dans l'étude de phase III d'extension, évaluant le profil de sécurité de la LDX dans le BED, un des participants a présenté trois à quatre semaines après l'instauration du traitement par LDX, des craving intermittents (118). Il avait alors une posologie de LDX à 70 mg/j et on ne retrouvait pas dans ses antécédents de trouble de l'usage de substance. Ses craving ont nécessité l'arrêt de la LDX. De même, dans l'étude de phase II, un patient est décédé d'un surdosage en métamphétamine/amphétamine révélé par les analyses toxicologiques post-mortem, alors qu'il ne présentait pas d'antécédent de trouble de l'usage de substance (85). Les auteurs n'ont pas considéré la LDX comme imputable à cet événement, cependant il n'apparaît pas si évident de tirer des conclusions quant à l'imputabilité de la LDX dans ce décès. Ainsi, les articles inclus dans cette revue semblent suggérer un faible risque de pharmacodépendance sous LDX et armodafinil. Cependant, dans l'ensemble de ces études étaient exclus les participants ayant des antécédents de trouble de l'usage de substance (hors nicotine). En raison de risque de pharmacodépendance, aux États-Unis, la LDX figure dans la liste II des substances psychotropes (potentiel d'abus important), et l'armodafinil dans la liste IV (potentiel d'abus faible) ; la FDA contre-indique d'ailleurs l'usage de LDX en cas d'antécédents de trouble de l'usage de substances alors qu'elle préconise pour l'armodafinil des précautions d'usage concernant les patients avec de tels antécédents (143,144). L'ANSM, en France, préconise également des précautions

d'usage en cas de prescription de méthylphénidate chez des sujets ayant des antécédents de trouble de l'usage de substances (156). En effet, les psychostimulants exposent à un risque de mésusage et de pharmacodépendance compte-tenu de leurs propriétés de modulation dopaminergique (96). La dopamine a un rôle dans la régulation du renforcement et de la récompense, par l'intermédiaire de la voie mésolimbique. À noter que le profil pharmacocinétique de ces substances influence celle des modifications de neurotransmission, changeant l'intensité de l'effet pharmacodynamique. En effet, plus la substance arrive rapidement au niveau cérébral, plus grand est le risque de mésusage (96). Il apparaît licite de préférer des formes à libération prolongée semblant moins à risque par rapport aux formes à libération immédiate (effet pic), chez des patients ayant des antécédents addictologiques (96,110). Le méthylphénidate existe sous ces deux formes, la LDX quant à elle n'existe qu'en forme à libération prolongée (durée de l'action clinique 10 à 12 heures) (143).

Risque suicidaire

Dans l'ensemble des études de cette revue, le potentiel suicidogène de la LDX a été évalué par la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)* (85,86,117–119). Ce questionnaire, basé sur un entretien semi-structuré, semble présenter une bonne validité pour l'évaluation des idées et comportements suicidaires, ainsi que l'évaluation de l'intensité de l'idéation suicidaire, aussi bien dans le cadre d'essais cliniques, qu'en pratique clinique (157). Sur 1923 patients, deux patients dans le groupe placebo ont présenté des idées suicidaires et huit dans le groupe LDX, cinq patients ont présenté des comportements auto-agressifs sans intentionnalité suicidaire dans le groupe LDX, aucune tentative de suicide n'a été rapportée (86,118,119). Dans les études concernant l'armodafinil, aucun cas de tentative de suicide ou d'idéation suicidaire n'a été signalé (127). De manière générale, les psychostimulants par leurs propriétés dopaminergiques et

noradrénergiques peuvent entraîner des effets indésirables neuropsychiatriques (anxiété, agressivité, labilité,...) (96). Cependant, dans l'ensemble des études incluses dans cette revue, il ne semblait pas y avoir de différence significative entre le groupe placebo et le groupe LDX, ce qui questionne sur l'imputabilité réelle des psychostimulants dans l'émergence d'idées suicidaires ou de tentative de suicide. D'autant que certaines études suggéreraient même un rôle protecteur des psychostimulants vis-à-vis de ce risque chez les patients ayant un TDAH, probablement en raison de la diminution de la composante impulsive (158). De plus, les sujets ayant un BED ont souvent une forte comorbidité psychiatrique associée, entraînant ainsi un risque suicidaire accru chez ces sujets qui n'est pas forcément en lien avec la prise de psychostimulants (7,8). L'évaluation du risque suicidaire reste donc nécessaire tout au long du traitement, même s'il est difficile de savoir s'il s'agit d'effets indésirables directement en lien avec le traitement ou en lien avec l'évolution de la maladie.

I.2. Boulimie

I.2.1. Efficacité

Les données concernant l'intérêt d'un psychostimulant dans la boulimie étaient très limitées. Un seul essai clinique, datant de 1983, traitait de l'usage d'un psychostimulant (méthylamphétamine) chez des patientes atteintes de boulimie (N=8) (142). Une injection unique intra-veineuse de méthylamphétamine entraînait un effet anorexigène dans les deux heures qui suivaient l'injection. Les effets à plus long terme n'ont pas été renseignés. Par ailleurs, dans les cas cliniques analysés dans cette revue, presque tous les patients souffrant de boulimie ont répondu aux traitements psychostimulants (25/26) ; environ la moitié a présenté une rémission complète des symptômes de boulimie et l'autre moitié une rémission partielle (133–141). Il est à noter que la majorité présentait un diagnostic comorbide de TDAH (18/26). Chez les sujets sans TDAH associé, la majorité (7/8) a

répondu au traitement psychostimulant. Cette revue ne permettait pas de mettre en évidence si un diagnostic comorbide de TDAH apparaissait comme un facteur prédictif de meilleure réponse à un traitement psychostimulant. Cependant, dans les études concernant l'efficacité de la LDX dans le BED, la présence d'un TDAH figurait dans les critères d'exclusion, et la LDX avait quand même démontré son efficacité (85,86,117–119). De même, il était difficile d'évaluer si l'un des psychostimulants utilisés (dextroamphétamine, méthylphénidate, LDX, sels mixtes d'amphétamine) avait des résultats plus bénéfiques que les autres dans cette série de cas cliniques.

Les psychostimulants pourraient donc avoir un intérêt dans la prise en charge de la boulimie, mais leurs effets sont à confirmer dans des essais cliniques de plus grande envergure.

1.2.2. Profil de sécurité

Concernant le profil de sécurité des psychostimulants, dans les cas cliniques, le principal effet rapporté était l'effet rebond (N=10) (133–141). Plusieurs patients ont décrit des oublis de traitement lors de périodes de congés ayant entraîné une résurgence des épisodes de binge et de purge, qui ont cessé lors de la reprise des psychostimulants. Ce type d'effet a été largement décrit dans la littérature concernant l'usage des psychostimulants à libération immédiate dans le TDAH (159). Il correspondrait à une élimination du traitement par l'organisme et entraînerait une réapparition de la symptomatologie. L'utilisation de forme à libération prolongée permettrait une réduction de ce risque (159).

Les autres effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient : l'insomnie (N=3), la réduction de l'appétit (N=2), la sécheresse buccale (N=1) et les céphalées (N=1). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature déjà existantes (143,144,156). Même si ces effets indésirables ne sont pas graves, ils peuvent entraîner une interruption de traitement. Il est donc indispensable d'avertir les sujets qui bénéficient de

psychostimulants de ce type d'effets indésirables et de leur caractère souvent transitoire, en début de traitement. Par ailleurs, l'IMC des patients était stable dans la plupart des cas sauf pour une patiente (diminution de l'IMC de 24,6 à 20,8 après trois mois de suivi, correspondant à une diminution de 15 % de l'IMC) (139). Hors, nous avons vu dans cette revue que les psychostimulants, et notamment la LDX, lorsqu'elle est prescrite chez des sujets souffrant de BED, entraînaient une réduction de poids significative. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le poids des sujets dans les différents cas cliniques n'était pas recueilli de manière systématique, cela pourrait être à l'origine d'un potentiel biais de mesure. Enfin, une patiente ayant un antécédent de dépendance à l'alcool a présenté une rechute dans ses consommations sous sels mixtes d'amphétamine (139). Ce traitement est normalement contre-indiqué en cas d'antécédents de trouble de l'usage de substances ou de médicaments (160). La recherche de ce type d'antécédents apparaît donc essentielle avant la prescription de tout psychostimulant, afin de mieux appréhender la balance bénéfice/risque.

II. Place des psychostimulants dans la stratégie de prise en charge

II.1. Hyperphagie boulimique

II.1.1. Psychostimulants versus psychothérapies

À notre connaissance, un seul ECR comparant l'efficacité de la psychothérapie versus traitement psychostimulant (méthylphénidate) dans le traitement de l'hyperphagie boulimique a été mené (126). L'ECR montrait une réduction significative de la fréquence des binge par semaine dans le groupe avec TCC et dans le groupe avec méthylphénidate, non significativement différente entre les deux groupes. En revanche, le traitement par méthylphénidate était associé à une réduction significative de l'IMC par rapport à la TCC dans les critères secondaires. Cette perte de poids apparaît donc comme un effet

bénéfique supplémentaire associé à la prise de méthylphénidate, d'autant que, comme nous l'avons vu, les patients ayant un BED présentent souvent une obésité comorbide (4,16,19). Aucun autre ECR n'a comparé l'efficacité d'une psychothérapie versus psychostimulant.

Les psychothérapies et notamment les TCC et l'autosupport guidé par un thérapeute et inspiré de la TCC (*selfhelp*) ont prouvé leur efficacité dans le traitement de l'hyperphagie boulimique en réduisant le nombre de binge par semaine, en agissant sur la psychopathologie du BED et notamment sur la dépression (129). Elles n'ont cependant pas d'effet sur la perte de poids en comparaison à la LDX (131,132). Les recommandations internationales privilégient ce type d'approche en première intention dans le traitement du BED. En effet, les recommandations de l'APA et du NICE sont en faveur de la TCC comme traitement de première ligne mais diffèrent dans les formats de TCC proposés (88,161). L'APA recommande la TCC dirigée par un thérapeute en première intention, avec si nécessaire l'ajout d'un traitement pharmacologique type IRS (161). Le NICE, quant à lui, recommande l'autosupport guidé par un thérapeute et inspiré de la TCC comme traitement de première intention (88). Même si ce type de format semblerait moins efficace que la TCC dirigée par un thérapeute dans le traitement de l'hyperphagie boulimique, il permettrait de pallier aux difficultés d'accessibilité et de diffusion des TCC dirigées par un thérapeute (129). En effet, le BED est une pathologie souvent sous-traitée ; des données récentes provenant d'une enquête internationale indiquent que moins de 10% patients atteints de BED ont reçu un traitement pour leur TCA au cours de la dernière année (4). Par ailleurs, la TCC réduirait de manière significative le nombre de binge par semaine avec une taille d'effet importante, l'autosupport guidé par un thérapeute et inspiré de la TCC avec une taille d'effet modérée et les traitements pharmacologiques (antidépresseurs et LDX) avec une petite taille d'effet (132). Bien que les thérapeutiques médicamenteuses semblent plus facilement accessibles, l'ensemble

des recommandations sont en faveur de l'utilisation de psychothérapie en première intention.

II.1.2. Psychostimulants versus antidépresseurs

À notre connaissance, aucun ECR n'a comparé directement l'efficacité des antidépresseurs versus psychostimulants dans le traitement du BED.

Des études ont montré une réduction de la fréquence des binge avec certains IRS, cependant la prise des antidépresseurs était fréquemment associée à une prise de poids sur le long terme (69,72–78). De plus, une méta-analyse en réseau retrouvait que la LDX était associée de manière significative à un plus grand taux de rémission par rapport aux IRS (130). Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre LDX et antidépresseurs pour la réduction du nombre de binge par semaine, et l'amélioration composante obsessionnelle-compulsive de la psychopathologie du BED (130). La plupart des recommandations internationales préconisent l'utilisation d'IRS en deuxième intention dans le traitement du BED, après échec d'une prise en charge psychothérapeutique (94). Actuellement, aucune recommandation n'évoque la place exacte de la LDX dans la stratégie de prise en charge du BED.

II.1.3. Psychostimulants versus topiramate

À notre connaissance, aucun ECR n'a comparé l'efficacité du topiramate versus psychostimulants dans le traitement du BED.

Des ECR ont montré une efficacité du topiramate dans le traitement du BED. En effet, le topiramate permettait une réduction de la fréquence des binge et une perte de poids, avec des doses allant de 150 mg à 600 mg (83,84,129). Cependant, le taux d'interruption du traitement par topiramate en raison d'effets indésirables dans les études était élevé (jusqu'à 50%) (92). Les patients présentaient principalement des paresthésies (50,38 %),

des céphalées (19,24 %), une somnolence (17,21 %), des nausées (15,44 %), une sécheresse buccale (15,19 %), une altération du goût (14,68 %), des troubles de la mémoire (10,38 %) et de l'attention (8,61 %) (162). L'utilisation de topiramate était préconisée par plusieurs recommandations internationales, chez les patients atteints de BED, avec échec d'un traitement IRS bien conduit ou en cas de contre-indication à ces derniers (94).

II.1.4. Conclusion

Il est difficile d'aboutir à des conclusions sur la place des psychostimulants dans les stratégies de prise en charge du traitement de l'hyperphagie boulimique. Il serait nécessaire de réaliser dans le futur des ECR comparant deux « conditions actives », c'est-à-dire comparant directement psychostimulants versus psychothérapie ou psychostimulants versus autres traitements pharmacologiques (IRS, topiramate,...). Il faudrait également mener des essais cliniques impliquant des modèles de soins échelonnés c'est-à-dire des modèles où le patient ne reçoit que le niveau de traitement qu'il exige. Cela permettrait de déterminer quel type d'intervention serait à privilégier en première intention et quel type d'intervention serait le plus approprié en fonction de la gravité ou de la durée du trouble. L'impact économique de ces traitements n'est, par ailleurs, pas à négliger. Une étude, datant de 2016, s'est intéressée à comparer le rapport coût-efficacité de la LDX vs placebo dans le traitement du BED, sur une période de 12 semaines, aux USA (163). Cette étude suggérerait que la LDX fournissait un rapport coût-efficacité favorable, en améliorant par rapport au placebo le « *quality-adjusted life year* » (QALY) que l'on peut traduire par « année de vie pondérée par la qualité » (163).

Par ailleurs, en France, l'HAS a publié le 12 septembre 2019 des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge du BED. Elle recommande en première intention la TCC adaptée aux TCA dans le traitement du BED. De plus, elle préconise

l'usage d'IRS en deuxième ligne (en cas d'impossibilité d'accéder à une psychothérapie structurée et en l'absence de contre-indication) et cela toujours en association avec une prise en charge psychologique et multidisciplinaire. De même, elle conseille la prescription de topiramate après avoir recueilli l'avis d'un centre spécialisé dans la prise en charge des TCA. Aucune mention n'est faite par rapport à l'utilisation des psychostimulants dans le BED (95).

II.2. Boulimie

II.2.1. Psychostimulants versus psychothérapies

À notre connaissance, aucun ECR n'a étudié l'efficacité d'un psychostimulant versus psychothérapie ou d'un psychostimulant versus placebo, dans le traitement de la boulimie.

Comme pour l'hyperphagie boulimique, les recommandations de l'APA et du NICE sont en faveur de la TCC comme traitement de première ligne, le NICE recommandant en première intention l'autosupport guidé par un thérapeute et l'APA une TCC guidée par un thérapeute (88,161). Une méta-analyse en réseau datant de 2018 suggérait que les traitements les plus susceptibles d'atteindre la rémission dans la boulimie étaient la TCC individuelle adaptée aux TCA et dirigée par un thérapeute (164). De même, en France, l'HAS a publié très récemment des recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge de la boulimie. Elle recommande également en première intention la TCC adaptée aux TCA dans le traitement de cette pathologie.

II.2.2. Psychostimulants versus autres traitements pharmacologiques

À notre connaissance, aucun ECR n'a comparé l'efficacité d'un psychostimulant versus autres traitements pharmacologiques dans le traitement de la boulimie.

Des études ont montré une réduction de la fréquence des épisodes de binge et de purge

avec certains IRS (fluoxétine) cependant le taux de rechute sous IRS était non négligeable (89,90). Toutefois, la fluoxétine est recommandée dans le traitement de la boulimie, à la posologie de 60 mg/jour aussi bien en France qu'aux États-Unis (93).

Le topiramate a également prouvé son efficacité dans le traitement de la boulimie mais son utilisation reste limitée en raison de sa tolérance réduite (le taux d'interruption du topiramate en raison d'effets indésirables s'élevant jusqu'à 50 % dans les études) (92).

Par ailleurs, cette revue a montré que les psychostimulants semblaient avoir un effet positif sur la boulimie. En effet, parmi les 26 patients décrits cliniquement, 54 % rapportaient une rémission complète des troubles et 42 % une rémission partielle (133–141). Seule une patiente avait éprouvé une réduction de poids significative (139). Les principales limites relevées par les auteurs dans l'utilisation des psychostimulants chez les patients atteints de boulimie étaient la crainte d'une réduction de l'appétit et/ou du poids et du risque de mésusage du traitement à des fins amaigrissantes. En raison de ce risque de mésusage, si un traitement est envisagé, il est préférable d'utiliser des stimulants à libération prolongée tels que le méthylphénidate ou la LDX (durée d'action clinique de 10 à 12 heures) (96).

En France, l'HAS préconise l'usage d'IRS en deuxième ligne (en cas d'impossibilité d'accéder à une psychothérapie structurée et en l'absence de contre-indication) et cela toujours en association avec une prise en charge psychologique et multidisciplinaire. De même, elle conseille la prescription de topiramate après avoir recueilli l'avis d'un centre spécialisé dans la prise en charge des TCA, compte tenu de la balance bénéfique/risque et du risque de détournement (95).

II.2.3. Conclusion

Il est impossible d'aboutir à des conclusions sur la place des psychostimulants dans les stratégies de prise en charge du traitement de la boulimie. Il conviendrait de réaliser des

ECR afin d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité des psychostimulants dans cette indication. Actuellement, aucune recommandation ne préconise l'utilisation de ce type de molécule dans la boulimie.

III. Limites

III.1. Limites des études incluses dans la revue

III.1.1. Hyperphagie boulimique

Les ECR évaluant la LDX présentaient plusieurs limites.

Tout d'abord, il existait un biais de sélection dans quatre ECR : les sujets étaient inclus dans l'étude sur la base du volontariat (annonces dans les journaux)(86,117,118). Il existe un risque que les caractéristiques des personnes volontaires qui se proposent spontanément pour participer à l'étude ne soient pas représentatives de la population de sujets souffrant de BED. Dans l'ensemble des études, les sujets étaient majoritairement des femmes (> 80 %), caucasiennes (> 70 %), obèses (> 65%), sans comorbidités psychiatriques, addictologiques ou cardiovasculaires (85,86,117–119) . En effet, pour limiter tout biais de confusion, les sujets étaient exclus s'ils présentaient des troubles psychiatriques ou addictologiques comorbides. Or, les sujets ayant un BED présentent une forte comorbidité psychiatrique et addictologique, notamment des troubles anxieux (> 50%), des troubles de l'humeur (> 40%) et des troubles de l'usage de substances (> 10%) (7,8). De plus, les hommes semblent également de manière non négligeable affectés par ce trouble : 40 % des sujets ayant un BED sont des hommes (3,4). De même, 40 % des sujets ayant un BED ont une obésité associée (4,16,19). Il apparaît donc difficile de généraliser ces résultats à l'ensemble des patients ayant un BED. Il serait donc essentiel de réaliser d'autres ECR avec des échantillons plus représentatifs de la population atteinte de BED. À noter, que la plupart des psychostimulants sont contre-indiqués en cas de

maladie cardio-vasculaire symptomatique, d'HTA modérée à sévère, d'artériosclérose à un stade avancé et en cas d'état d'agitation ; les antécédents psychiatriques ne représentant pas une contre-indication formelle à ce type de traitement mais nécessitant des précautions d'emploi (143,144,156,165).

De plus, aucune de ces études ne s'est intéressée à une population adolescente ou de sujets âgés. L'ensemble des sujets inclus présentait un BED modéré à sévère, ces études ne permettent donc pas de prédire une efficacité de la LDX sur les formes mineures ou sub-syndromiques de BED.

Une autre limite tient au nombre et à la durée des études disponibles. Quatre des cinq ECR ayant conclu à l'efficacité de la LDX dans le traitement du BED étaient réalisés par la même équipe (85,86,119). Trois étaient financés par le même laboratoire (85,86). Or, dans ces trois études, les caractéristiques de la population étaient similaires (prédominance de femmes, obèses, caucasiennes), la dose moyenne de LDX reçue par les individus, le critère d'objectif principal, la durée des études et les critères d'inclusion et d'exclusion, identiques (85,86,117). La seule étude réalisée par une autre équipe, évaluant l'efficacité de la LDX versus placebo dans le traitement du BED ne retrouvait pas de différence significative. Le résultat de cette étude pourrait s'expliquer par un manque de puissance en raison d'un faible effectif de participants (N=50) (117). Les différents ECR étudiant l'efficacité et la sécurité de la LDX se déroulaient sur une durée relativement courte : 12 semaines pour quatre ECR, 26 semaines pour un ECR, seul un ECR étudiait une période plus longue de 52 semaines (85,86,117-119). Il serait donc important de mener des études à plus long terme afin d'évaluer le maintien d'efficacité et le profil de sécurité de la LDX et/ou d'autres psychostimulants. De plus, aucune conclusion n'a été apportée à la durée nécessaire de traitement par LDX pour les sujets souffrant de BED. D'après la FDA, il est recommandé que la LDX soit prescrite pour la plus courte durée indiquée sur le plan clinique, afin de réduire au minimum l'exposition au risque

cardiovasculaire (143).

En ce qui concerne le méthylphénidate, les études se sont essentiellement intéressées aux facteurs influençant la réponse à une dose unique de de traitement chez des sujets avec BED (124,125). Il est donc impossible de tirer des conclusions sur l'utilisation en pratique du méthylphénidate chez des sujets atteints de BED.

Enfin, un seul ECR s'est intéressé à l'efficacité et au profil de sécurité de l'armodafinil dans le BED (127). Cette étude présentait un faible effectif (N=60). De plus, il semblait exister un profil de sécurité moins favorable à ce traitement par rapport à la LDX, notamment sur le plan cardio-vasculaire. D'autres études semblent donc nécessaires afin de tirer des conclusions sur l'utilisation en pratique de l'armodafinil chez des sujets atteints de BED.

III.1.2. Boulimie

La plupart des articles inclus concernant l'intérêt des psychostimulants dans la boulimie était des cas cliniques (133–141). La principale limite est représentée par le niveau de preuve associé à ce type d'article. Les séries de cas cliniques ont un niveau de preuve de 4 correspondant à un grade de recommandation C, c'est-à-dire un faible niveau de preuve scientifique. Aucun grade de recommandation n'est associé à un cas clinique isolé. De plus, une critique supplémentaire sur les cas cliniques est l'absence de recueil systématique des signes vitaux, du poids, et des effets indésirables. Ces derniers ont été probablement sous-évalués dans les cas cliniques présentés. Il n'y avait pas non plus d'évaluation du potentiel suicidogène ou addictogène des molécules. De même, la plupart des évaluations étaient non standardisées.

Par ailleurs, un seul essai clinique a été inclus dans cette revue concernant l'usage des

psychostimulants (methyldamphétamine) dans la boulimie. Ce dernier présentait plusieurs biais : faible effectif (N=8), absence de contrôle contre placebo et évaluation de l'effet anorexigène à court terme après une dose unique de traitement (142). Cette étude ne permettait en aucun cas d'extrapoler ces résultats sur l'utilisation d'une telle molécule comme thérapeutique médicamenteuse de la boulimie. A la différence de l'hyperphagie boulimique, aucun ECR ne s'est intéressé à l'intérêt de la LDX dans la boulimie.

III.2. Limites de la revue de la littérature

Cette revue possède également ses propres limites.

La première est inhérente à la sélection des articles. Celle-ci repose en effet sur un choix de mots clefs. Il est possible que l'algorithme utilisé dans notre revue ait omis des articles en lien avec le sujet. De même, une seule base de données a été interrogée : Pubmed. Cependant, après lecture des différents articles inclus dans la revue, aucune référence n'est apparue comme manquante.

De plus, la plupart des articles ont rapporté des résultats positifs en faveur de l'usage des psychostimulants dans l'hyperphagie boulimique et la boulimie. Ceci pourrait refléter un possible biais de publication, à savoir que les études avec un résultat positif sont plus facilement publiées que les études avec un résultat négatif.

IV. Perspectives

Au vu de ces résultats, la prescription de psychostimulants semble présenter un intérêt dans la prise en charge de la boulimie ou de l'hyperphagie boulimique sous couvert d'une surveillance accrue des effets indésirables (notamment des risques cardiovasculaires, cérébrovasculaires, psychiatriques, et de mésusage). En France, la LDX n'est pas

commercialisée et seuls quelques psychostimulants (méthylphénidate, modafinil, dexamphétamine) sont prescrits dans des indications limitées. Des affaires comme le MEDIATOR®, de par leur impact médiatique, ont pu constituer un frein à la prescription de psychostimulants dans d'autres indications en France.

Le méthylphénidate dispose en France d'une AMM dans deux indications : le TDAH chez les enfants de plus de 6 ans et de moins de 18 ans (depuis 1995), et la narcolepsie avec ou sans cataplexie, dans le cas où le modafinil est inefficace, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. La prescription du méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte est hors AMM. Dans ce contexte, un dispositif de prescription multidisciplinaire a été créé à Lille afin d'accompagner la prescription de méthylphénidate chez les patients adultes ayant un TDAH. En effet, la Consultation d'Avis Multidisciplinaire de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA) permet d'accompagner la prescription de traitements n'ayant pas l'AMM dans l'indication concernée et offre ainsi aux patients une sécurité de prescription accrue. À Lille, une première CAMTEA a vu le jour en 2010 et a d'abord permis un encadrement de la prescription hors AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance (166), puis a ensuite été élargie à la prescription de topiramate dans le trouble hyperphagique et la boulimie (162) et enfin à la prescription du méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte (114). Un tel dispositif pourrait être intéressant pour la prescription de méthylphénidate chez les sujets adultes souffrant de boulimie ou d'hyperphagie boulimique. En plus de développer l'accès aux soins et de sécuriser la prescription des patients présentant un TCA, le recueil standardisé et systématique des données dans le cadre d'un tel dispositif pourrait permettre de développer les connaissances sur le sujet.

CONCLUSION

Peu d'études ont, à notre connaissance, évalué l'intérêt des psychostimulants dans la prise en charge de l'hyperphagie boulimique ou de la boulimie. La plupart des études incluses dans la revue évaluaient l'efficacité et le profil de sécurité de la LDX dans l'hyperphagie boulimique. Une efficacité de cette molécule a été mise en évidence dans le traitement de l'hyperphagie boulimique dans trois ECR, confirmée dans plusieurs méta-analyses. Ces trois ECR ont permis l'approbation de la LDX dans l'hyperphagie boulimique modérée à sévère de l'adulte aux États-Unis. Son profil de sécurité semblait favorable, l'incidence des effets indésirables graves étant faible et essentiellement de nature cardiovasculaire. Cependant, ces données sont à confirmer dans d'autres essais cliniques avec une population plus représentative de la population ayant une hyperphagie boulimique aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité. Cette revue a également mis en évidence une variabilité de la réponse aux psychostimulants dans le traitement de l'hyperphagie boulimique, en fonction de certaines caractéristiques des sujets, notamment le genre et le polymorphisme génétique du transporteur de la dopamine DAT1. Concernant la boulimie, très peu d'études, et principalement des cas cliniques se sont intéressées à l'utilisation de psychostimulants dans cette indication. Dans ces études, les sujets souffrant de boulimie semblaient répondre favorablement aux psychostimulants, cependant d'autres études sont indispensables afin de pouvoir établir des conclusions. L'usage des psychostimulants restant hors AMM dans l'hyperphagie boulimique et la boulimie, si une prescription est envisagée, la balance bénéfique/risque doit être soigneusement étudiée et le suivi accru, si possible au travers d'une évaluation

multidisciplinaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. 5th Revised edition. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2013. In.
2. cim-10_.pdf.
3. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Current Psychiatry Reports*. août 2012;14(4):406-14.
4. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*. mai 2013;73(9):904-14.
5. Hudson JI, Hiripi E, Jr HGP, Kessler RC. Comorbidity Survey Replication. 2008;32.
6. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_cadrage_boulimie_mel.pdf.
7. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current Opinion in Psychiatry*. nov 2016;29(6):340-5.
8. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Research*. déc 2015;230(2):294-9.
9. Udo T, Bitley S, Grilo CM. Suicide attempts in US adults with lifetime DSM-5 eating disorders. *BMC Med* [Internet]. 25 juin 2019 [cité 26 août 2019];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591971/>
10. Forrest LN, Zuromski KL, Dodd DR, Smith AR. Suicidality in adolescents and adults with binge-eating disorder: Results from the national comorbidity survey replication and adolescent supplement. *Int J Eat Disord*. janv 2017;50(1):40-9.
11. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2011;68(7):724-31.
12. Smith AR, Zuromski KL, Dodd DR. Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Current Opinion in Psychology*. août 2018;22:63-7.
13. Fichter MM, Quadflieg N. Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. avr 2016;49(4):391-401.
14. Preti A, Rocchi MBL, Sisti D, Camboni MV, Miotto P. A comprehensive meta-analysis of the risk of suicide in eating disorders: Meta-analysis of the risk of suicide in Eds. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. juill 2011;124(1):6-17.
15. Huas C, Godart N, Caille A, Pham-Scottet A, Foulon C, Divac SM, et al. Mortality and Its Predictors in Severe Bulimia Nervosa Patients: Mortality in Severe Bulimia Nervosa Patients. *European Eating Disorders Review*. janv 2013;21(1):15-9.

16. Sheehan DV, Herman BK. The Psychological and Medical Factors Associated With Untreated Binge Eating Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 23 avr 2015 [cité 8 août 2019];17(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4560195/>
17. Kenardy J, Mensch M, Bowen K, Green B, Walton J, Dalton M. Disordered eating behaviours in women with Type 2 diabetes mellitus. *Eating Behaviors*. juin 2001;2(2):183-92.
18. Raevuori A, Suokas J, Haukka J, Gissler M, Linna M, Grainger M, et al. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa: Type 2 Diabetes in Eating Disorders. *International Journal of Eating Disorders*. sept 2015;48(6):555-62.
19. Hudson JI, Lalonde JK, Coit CE, Tsuang MT, McElroy SL, Crow SJ, et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 juin 2010;91(6):1568-73.
20. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. mai 2007;132(6):2087-102.
21. Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 oct 1997;66(4):1044S-1050S.
22. Castillo M, Weiselberg E. Bulimia Nervosa/Purging Disorder. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. avr 2017;47(4):85-94.
23. Ágh T, Kovács G, Supina D, Pawaskar M, Herman BK, Vokó Z, et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. sept 2016;21(3):353-64.
24. LIVRE BLANC Des professionnels (AFDAS-TCA) et des usagers (FNA-TCA) confrontés aux troubles des conduites alimentaires Les troubles des conduites alimentaires : un problème de santé publique. AFDAS-TCA, FNA-TCA 2013. <http://www.anorexiéboulimie-afdas.fr/images/livreblanctca.pdf>.
25. Galanti K, Gluck ME, Geliebter A. Test meal intake in obese binge eaters in relation to impulsivity and compulsivity. *Int J Eat Disord*. déc 2007;40(8):727-32.
26. Manwaring JL, Green L, Myerson J, Strube MJ, Wilfley DE. Discounting of Various types of rewards by women with and without binge eating Disorder: Evidence for general rather than specific Differences. *Psychol Rec*. 2011;61(4):561-82.
27. Schag K, Teufel M, Junne F, Preissl H, Hautzinger M, Zipfel S, et al. Impulsivity in binge eating disorder: food cues elicit increased reward responses and disinhibition. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76542.
28. Wu M, Giel KE, Skunde M, Schag K, Rudofsky G, de Zwaan M, et al. Inhibitory control and decision making under risk in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*. nov 2013;46(7):721-8.
29. Boeka AG, Lokken KL. Prefrontal systems involvement in binge eating. *Eat Weight Disord*. juin 2011;16(2):e121-126.
30. Duchesne M, Mattos P, Appolinário JC, de Freitas SR, Coutinho G, Santos C, et al. Assessment of executive functions in obese individuals with binge eating disorder. *Braz J Psychiatry*. déc 2010;32(4):381-8.
31. Mobbs O, Iglesias K, Golay A, Van der Linden M. Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*. août 2011;57(1):263-71.
32. Schmitz F, Naumann E, Trentowska M, Svaldi J. Attentional bias for food cues in binge eating disorder. *Appetite*. sept 2014;80:70-80.
33. Svaldi J, Schmitz F, Trentowska M, Tuschen-Caffier B, Berking M, Naumann E. Cognitive interference and a food-related memory bias in binge eating disorder. *Appetite*. janv 2014;72:28-36.

34. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. août 2008;199(3):457-80.
35. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 9 déc 2010;68(5):815-34.
36. Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2013;37(9 Pt A):1946-54.
37. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
38. Naqvi NH, Bechara A. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Struct Funct*. juin 2010;214(0):435-50.
39. Small DM. Taste representation in the human insula. *Brain Struct Funct*. juin 2010;214(5-6):551-61.
40. Arnsten AFT. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2011;69(12):e89-99.
41. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology*. janv 2010;35(1):317-36.
42. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565-98.
43. Ray Li C, Sinha R. Inhibitory Control and Emotional Stress Regulation: Neuroimaging Evidence for Frontal-Limbic Dysfunction in Psycho-stimulant Addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):581-97.
44. Morein-Zamir S, Robbins TW. Fronto-striatal circuits in response-inhibition: Relevance to addiction. *Brain Res*. 2 déc 2015;1628(Pt A):117-29.
45. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, White MA, Stevens MC, Pearson GD, et al. Monetary reward processing in obese individuals with and without binge eating disorder. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2013;73(9):877-86.
46. Kenny PJ, Voren G, Johnson PM. Dopamine D2 receptors and striatopallidal transmission in addiction and obesity. *Curr Opin Neurobiol*. août 2013;23(4):535-8.
47. Nakanishi S, Hikida T, Yawata S. Distinct dopaminergic control of the direct and indirect pathways in reward-based and avoidance learning behaviors. *Neuroscience*. 12 déc 2014;282:49-59.
48. Avena NM. The study of food addiction using animal models of binge eating. *Appetite*. déc 2010;55(3):734-7.
49. Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. avr 2016;63:223-38.
50. Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends in Neurosciences*. août 2007;30(8):375-81.
51. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*. déc 1992;14(4):1104-6.
52. Wang G-J, Geliebter A, Volkow ND, Telang FW, Logan J, Jayne MC, et al. Enhanced Striatal Dopamine Release During Food Stimulation in Binge Eating Disorder. *Obesity*. août 2011;19(8):1601-8.
53. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*. 22 avr 2008;94(1):121-35.
54. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A. Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends Neurosci*. févr 2013;36(2):110-20.

55. Broft A, Shingleton R, Kaufman J, Liu F, Kumar D, Slifstein M, et al. Striatal dopamine in bulimia nervosa: A pet imaging study. *International Journal of Eating Disorders*. juill 2012;45(5):648-56.
56. Bodell LP, Keel PK. Weight suppression in bulimia nervosa: Associations with biology and behavior. *J Abnorm Psychol*. nov 2015;124(4):994-1002.
57. Schebendach J, Broft A, Foltin RW, Walsh BT. Can the reinforcing value of food be measured in bulimia nervosa? *Appetite*. mars 2013;62:70-5.
58. Brooks SJ, O'Daly OG, Uher R, Friederich H-C, Giampietro V, Brammer M, et al. Differential neural responses to food images in women with bulimia versus anorexia nervosa. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22259.
59. Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry*. juill 2004;161(7):1238-46.
60. Oberndorfer TA, Frank GK, Simmons AN, Wagner A, McCurdy D, Fudge JL, et al. Altered insula response to sweet taste processing after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. oct 2013;170(10):1143-51.
61. Radeloff D, Willmann K, Otto L, Lindner M, Putnam K, Leeuwen SV, et al. High-fat taste challenge reveals altered striatal response in women recovered from bulimia nervosa: A pilot study. *World J Biol Psychiatry*. mai 2014;15(4):307-16.
62. Schäfer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage*. 1 avr 2010;50(2):639-43.
63. Frank GK, Shott ME, Hagman JO, Mittal VA. Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. oct 2013;170(10):1152-60.
64. Marsh R, Horga G, Wang Z, Wang P, Klahr KW, Berner LA, et al. An FMRI study of self-regulatory control and conflict resolution in adolescents with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. nov 2011;168(11):1210-20.
65. Cyr M, Yang X, Horga G, Marsh R. Abnormal fronto-striatal activation as a marker of threshold and subthreshold Bulimia Nervosa. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(4):1796-804.
66. Skunde M, Walther S, Simon JJ, Wu M, Bendszus M, Herzog W, et al. Neural signature of behavioural inhibition in women with bulimia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(5):E69-78.
67. Dreyfuss MFW, Riegel ML, Pedersen GA, Cohen AO, Silverman MR, Dyke JP, et al. Patients with bulimia nervosa do not show typical neurodevelopment of cognitive control under emotional influences. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 août 2017;266:59-65.
68. Berner LA, Stefan M, Lee S, Wang Z, Terranova K, Attia E, et al. Altered cortical thickness and attentional deficits in adolescent girls and women with bulimia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. mai 2018;43(3):151-60.
69. Grilo CM, Masheb RM, Wilson GT. Efficacy of cognitive behavioral therapy and fluoxetine for the treatment of binge eating disorder: A randomized double-blind placebo-controlled comparison. *Biological Psychiatry*. févr 2005;57(3):301-9.
70. Grilo CM, Crosby RD, Wilson GT, Masheb RM. 12-month follow-up of fluoxetine and cognitive behavioral therapy for binge eating disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2012;80(6):1108-13.
71. Wilson GT, Vitousek KM, Loeb KL. Stepped care treatment for eating disorders. *J Consult Clin Psychol*. août 2000;68(4):564-72.
72. Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, Welge JA, Bennett AJ, Keck PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 2002;63(11):1028-33.
73. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC, Crow S, Keck PE, Carter WP, et al. Fluvoxamine in the Treatment of Binge-Eating Disorder: A Multicenter Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *American Journal of Psychiatry*.

- déc 1998;155(12):1756-62.
74. McElroy SL. Placebo-Controlled Trial of Sertraline in the Treatment of Binge Eating Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1 juin 2000;157(6):1004-6.
 75. McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S, Welge JA, Nelson EB, Keck PE. Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. juill 2003;64(7):807-13.
 76. Guerdjikova AI, McElroy SL, Winstanley EL, Nelson EB, Mori N, McCoy J, et al. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: A placebo-controlled trial. *International Journal of Eating Disorders*. mars 2012;45(2):281-9.
 77. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, Welge JA, Nelson E, Lake K, et al. High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. janv 2008;23(1):1-11.
 78. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong M-L. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational Psychiatry*. mars 2016;6(3):e759-e759.
 79. Corwin RL, Boan J, Peters KF, Ulbrecht JS. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study: *Behavioural Pharmacology*. sept 2012;23(5 and 6):616-25.
 80. McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R, Welge JA, Nelson EB, Lake KA, et al. Atomoxetine in the treatment of binge-eating disorder: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mars 2007;68(3):390-8.
 81. Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry*. sept 2002;63(9):802-6.
 82. Wang G-J, Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Telang F, Caparelli EC, et al. Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's reactivity to food cues. *International Journal of Obesity*. mai 2014;38(5):682-8.
 83. Appolinario JC, Fontenelle LF, Papelbaum M, Bueno JR, Coutinho W. Topiramate Use in Obese Patients with Binge Eating Disorder: An Open Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*. avr 2002;47(3):271-3.
 84. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Karim MR, et al. Topiramate in the Treatment of Binge Eating Disorder Associated With Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. févr 2003;160(2):255-61.
 85. McElroy SL, Hudson JI, Mitchell JE, Wilfley D, Ferreira-Cornwell MC, Gao J, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine for Treatment of Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2015;72(3):235.
 86. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Whitaker T, Gasior M. Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. avr 2016;41(5):1251-60.
 87. Yager J, Devlin MJ, Halmi KA, Herzog DB, Mitchell JE, Powers P, et al. Guideline Watch (August 2012): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, 3rd Edition. *FOCUS*. janv 2014;12(4):416-31.
 88. National Institute for Clinical Excellence, *Eating disorders: Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders*, (2004), pp. 1–47.
 89. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS. A Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Continued Treatment of Bulimia Nervosa After Successful Acute Fluoxetine Treatment. *American Journal of Psychiatry*. janv 2002;159(1):96-102.
 90. Fichter MM, Krüger R, Rief W, Holland R, Döhne J. Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol*. févr 1996;16(1):9-18.

91. Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 1995;10(3):163-72.
92. Arbaizar B, Gómez-Acebo I, Llorca J. Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review. *General Hospital Psychiatry.* sept 2008;30(5):471-5.
93. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240456.htm>
94. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Current Opinion in Psychiatry.* nov 2017;30(6):423-37.
95. boulimie_et_hyperphagie_boulimique_-_recommandations.pdf.
96. Neuropsychopharmacologie - 9782294752995 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/neuropsychopharmacologie-9782294752995.html#panel1>
97. Laure P, Richard D, Senon J-L, Pirot S. 1 Psychostimulants et amphétamines. :15.
98. Nouvel P. II. La puissance. *Science, histoire et société.* 2009;29-133.
99. Fonchais B de L. La folle histoire des amphétamines [Internet]. *Cortex Mag.* 2018 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cortex-mag.net/la-folle-histoire-des-amphetamines/>
100. Liste des substances classees comme stupefiants. 2015;9.
101. convention_1971_fr.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
102. Classement-stup-psychotropes-avril2013 (2).pdf.
103. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study. *Lexchin J, éditeur. PLoS ONE.* 12 avr 2010;5(4):e10128.
104. Hill C. Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®). *La Presse Médicale.* mai 2011;40(5):462-9.
105. Mediator: la responsabilité civile de Servier validée [Internet]. FIGARO. 2017 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2017/09/22/97001-20170922FILWWW00044-mediator-la-responsabilite-civile-de-servier-validee.php>
106. Le procès Mediator se tiendra de septembre 2019 à avril 2020 [Internet]. FIGARO. 2019 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/le-proces-mediator-se-tiendra-de-septembre-2019-a-avril-2020-20190418>
107. Samain V. Psychostimulants : une alternative thérapeutique possible dans les troubles de l'humeur et obsessionnels compulsifs (première partie). *Rev Med Brux.* 2003;6.
108. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, et al. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol.* août 2012;86(8):1167-231.
109. EMCDDA | Amphétamine [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine/fr>
110. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques.* Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2015.
111. Bello NT, Hajnal A. Acute methylphenidate treatments reduce sucrose intake in restricted-fed bingeing rats. *Brain Research Bulletin.* oct 2006;70(4-6):422-9.

112. Vickers SP, Hackett D, Murray F, Hutson PH, Heal DJ. Effects of lisdexamfetamine in a rat model of binge-eating. *Journal of Psychopharmacology*. déc 2015;29(12):1290-307.
113. Fleck DE, Eliassen JC, Guerdjikova AI, Mori N, Williams S, Blom TJ, et al. Effect of lisdexamfetamine on emotional network brain dysfunction in binge eating disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. avr 2019;286:53-9.
114. Carton L, Dondaine T, Deheul S, Marquié C, Brigadeau F, Amad A, et al. Prescriptions hors AMM supervisées de méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte. *L'Encéphale*. févr 2019;45(1):74-81.
115. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
116. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. juin 2007;15(3):508-11.
117. Guerdjikova AI, Mori N, Blom TJ, Keck PE, Williams SL, Welge JA, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial: Lisdexamfetamine in BED. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. sept 2016;31(5):382-91.
118. Gasior M, Hudson J, Quintero J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, McElroy SL. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, 12-Month Extension Safety and Tolerability Trial of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Binge Eating Disorder: *Journal of Clinical Psychopharmacology*. juin 2017;37(3):315-22.
119. Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Gasior M. Efficacy of Lisdexamfetamine in Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2017;74(9):903.
120. McElroy SL, Mitchell JE, Wilfley D, Gasior M, Ferreira-Cornwell MC, McKay M, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate Effects on Binge Eating Behaviour and Obsessive-Compulsive and Impulsive Features in Adults with Binge Eating Disorder: Effects of LDX on Obsessive-Compulsive and Impulsive Features of BED. *European Eating Disorders Review*. mai 2016;24(3):223-31.
121. McElroy SL, Hudson JI, Gasior M, Herman BK, Radewonuk J, Wilfley D, et al. Time course of the effects of lisdexamfetamine dimesylate in two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trials in adults with binge-eating disorder: McELROY et al. *International Journal of Eating Disorders*. août 2017;50(8):884-92.
122. Sheehan DV, Gasior M, Mcelroy SL, Radewonuk J, Herman BK, Hudson J. Effects of Lisdexamfetamine Dimesylate on Functional Impairment Measured on the Sheehan Disability Scale in Adults With Moderate-to-severe Binge Eating Disorder: Results from Two Randomized, Placebo-controlled Trials. 2018;15(5):8.
123. Kornstein SG, Bliss C, Kando J, Madhoo M. Clinical Characteristics and Treatment Response to Lisdexamfetamine Dimesylate Versus Placebo in Adults With Binge Eating Disorder: Analysis by Gender and Age. *The Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. 26 févr 2019 [cité 10 août 2019];80(2). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2019/v80/18m12378.aspx>
124. Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter J, Reid C, Curtis C, et al. Dopamine Transporter Gene (DAT1) Associated with Appetite Suppression to Methylphenidate in a Case-Control Study of Binge Eating Disorder. *Neuropsychopharmacology*. oct 2007;32(10):2199-206.
125. Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter-Major JC, Kennedy JL. Sex differences in subjective and objective responses to a stimulant medication (methylphenidate): Comparisons between overweight/obese adults with and without binge-eating disorder: BED & Sex Differences in Response to Methylphenidate. *International Journal of Eating Disorders*. mai 2016;49(5):473-81.
126. Quilty LC, Allen TA, Davis C, Knyahnytska Y, Kaplan AS. A randomized comparison of long acting methylphenidate and cognitive behavioral therapy in the treatment of binge eating disorder. *Psychiatry Research*. mars 2019;273:467-74.
127. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, Blom TJ, Williams S, Casuto LS, et al. Armodafinil in binge eating

- disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. juill 2015;30(4):209-15.
128. Fornaro M, Solmi M, Perna G, De Berardis D, Veronese N, Orsolini L, et al. Lisdexamfetamine in the treatment of moderate-to-severe binge eating disorder in adults: systematic review and exploratory meta-analysis of publicly available placebo-controlled, randomized clinical trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. juill 2016;Volume 12:1827-36.
129. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Bann CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 20 sept 2016;165(6):409.
130. Peat CM, Berkman ND, Lohr KN, Brownley KA, Bann CM, Cullen K, et al. Comparative Effectiveness of Treatments for Binge-Eating Disorder: Systematic Review and Network Meta-Analysis: BED Comparative Effectiveness. *European Eating Disorders Review*. sept 2017;25(5):317-28.
131. Ghaderi A, Odeberg J, Gustafsson S, Råstam M, Brolund A, Pettersson A, et al. Psychological, pharmacological, and combined treatments for binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 21 juin 2018;6:e5113.
132. Hilbert A, Petroff D, Herpertz S, Pietrowsky R, Tuschen-Caffier B, Vocks S, et al. Meta-analysis of the efficacy of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. *J Consult Clin Psychol*. janv 2019;87(1):91-105.
133. Messner E. Methylphenidate Treatment of Bulimia Nervosa after Surgery *. *The Canadian Journal of Psychiatry*. nov 1989;34(8):824-6.
134. Schweickert LA, Strober M, Moskowitz A. Efficacy of methylphenidate in bulimia nervosa comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder: A case report. *International Journal of Eating Disorders*. avr 1997;21(3):299-301.
135. Sokol MS, Gray NS, Goldstein A, Kaye WH. Methylphenidate treatment for bulimia nervosa associated with a cluster B personality disorder. *Int J Eat Disord*. mars 1999;25(2):233-7.
136. Drimmer EJ. Stimulant treatment of bulimia nervosa with and without attention-deficit disorder: three case reports. *Nutrition*. janv 2003;19(1):76-7.
137. Dukarm CP. Bulimia Nervosa and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Possible Role for Stimulant Medication. *Journal of Women's Health*. mai 2005;14(4):345-50.
138. Guerdjikova AI, McELROY SL. Adjunctive Methylphenidate in the Treatment of Bulimia Nervosa Co-occurring with Bipolar Disorder and Substance Dependence. :4.
139. Keshen A, Ivanova I. Reduction of Bulimia Nervosa Symptoms After Psychostimulant Initiation in Patients With Comorbid ADHD: Five Case Reports. *Eating Disorders*. juill 2013;21(4):360-9.
140. Ioannidis K, Serfontein J, Müller U. Bulimia nervosa patient diagnosed with previously unsuspected ADHD in adulthood: Clinical case report, literature review, and diagnostic challenges: BN Patient with Undiscovered Adhd in Adulthood. *International Journal of Eating Disorders*. mai 2014;47(4):431-6.
141. Keshen A, Helson T. Preliminary Evidence for the Off-Label Treatment of Bulimia Nervosa With Psychostimulants: Six Case Reports. *The Journal of Clinical Pharmacology*. juill 2017;57(7):818-22.
142. Ong YL, Checkley SA, Russell GFM. Suppression of Bulimic Symptoms with Methylamphetamine. *British Journal of Psychiatry*. sept 1983;143(3):288-93.
143. VYVANSE® (lisdexamfetamine dimesylate) capsules, for oral use, CII. :39.
144. NUVIGIL® (armodafinil) tablets. :25.
145. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M, Robertson IH. Association between Dopamine

- Transporter (DAT1) Genotype, Left-Sided Inattention, and an Enhanced Response to Methylphenidate in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. déc 2005;30(12):2290-7.
146. Terner JM, de Wit H. Menstrual cycle phase and responses to drugs of abuse in humans. *Drug Alcohol Depend*. 1 sept 2006;84(1):1-13.
147. Anker JJ, Carroll ME. Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;8:73-96.
148. Peterson BM, Mermelstein PG, Meisel RL. Estradiol mediates dendritic spine plasticity in the nucleus accumbens core through activation of mGluR5. *Brain Struct Funct*. juill 2015;220(4):2415-22.
149. Milesi-Hallé A, Hambuchen MD, McMillan DE, Michael Owens S. The pharmacokinetics of methamphetamine self-administration in male and female rats. *Drug Alcohol Depend*. 1 mai 2015;150:164-9.
150. Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*. oct 2002;6(5):601-9.
151. Weisler R, Young J, Mattingly G, Gao J, Squires L, Adler L, et al. Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. oct 2009;14(10):573-85.
152. Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. juill 2008;13(7):614-20.
153. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline : Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001 Oct 4;108(4) :1033-44.
154. Citrome L. Lisdexamfetamine for binge eating disorder in adults: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved indication - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *International Journal of Clinical Practice*. avr 2015;69(4):410-21.
155. Bou Khalil R, Fares N, Saliba Y, Tamraz J, Richa S. L'effet de la méthylphénidate sur l'appétit et le poids. *L'Encéphale*. déc 2017;43(6):577-81.
156. Agence nationale de sécurité du médicament. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France; 2013 [Internet ; cité 29 déc 2016 ; disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/var/ansmsite/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf>].
157. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *Am J Psychiatry*. déc 2011;168(12):1266-77.
158. TDAH : publication de deux nouvelles études sur les éventuels risques des psychostimulants [Internet]. VIDAL. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13904/tdah_publication_de_deux_nouvelles_etudes_sur_les_eventuels_risques_des_psychostimulants/
159. Rénéric J-P. Les psychostimulants dans le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. janv 2012;60(1):30-4.
160. Xr A. Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg et 30mg. :40.
161. Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition. In: APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches [Internet]. 1^{re} éd. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2006 [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <http://www.psychiatryonline.com/content.aspx?aID=138660>

162. Guardia D, Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Prescription hors-AMM de topiramate dans le trouble hyperphagique au sein du dispositif CAMTEA. *Therapies*. sept 2012;67(5):480-1.
163. Ágh T, Pawaskar M, Nagy B, Lachaine J, Vokó Z. The Cost Effectiveness of Lisdexamfetamine Dimesylate for the Treatment of Binge Eating Disorder in the USA. *Clinical Drug Investigation*. avr 2016;36(4):305-12.
164. Slade E, Keeney E, Mavranouzouli I, Dias S, Fou L, Stockton S, et al. Treatments for bulimia nervosa: a network meta-analysis. *Psychological Medicine*. déc 2018;48(16):2629-36.
165. Xr - Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération .pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdffiles/product%20information/adderall-xr-pm-fr.pdf>
166. Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène. *Therapies*. nov 2010;65(6):511-8.

AUTEUR : Nom : JACQUEMET

Prénom : Astrid

Date de Soutenance : 30 septembre 2019

Titre de la Thèse : Intérêts des psychostimulants dans la prise en charge de l'hyperphagie boulimique et de la boulimie : une revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : Hyperphagie boulimique, boulimie, psychostimulants, lisdexamfétamine

Introduction : L'hyperphagie boulimique et la boulimie sont des pathologies dont les traitements actuels restent limités et l'efficacité partielle, soulignant la nécessité d'options thérapeutiques supplémentaires. Les psychostimulants sont utilisés actuellement en France dans d'autres indications et pourraient être une perspective intéressante dans le traitement de ces pathologies. Notre objectif était de dresser un état des lieux des recherches ayant évalué l'intérêt des psychostimulants dans ces deux pathologies à travers une revue systématique de la littérature.

Méthodes : La base de données Pubmed a été explorée jusqu'à juin 2019 en utilisant l'algorithme suivant (*psychostimulant OR methylphenidate OR amphetamine OR lisdexamfetamine OR dexamphetamine OR modafinil*) AND (*eating disorder OR bulimia nervosa OR binge eating disorder*). Les cas cliniques, essais cliniques et méta-analyses en lien avec l'objectif de notre étude ont été inclus.

Résultats : A partir des 305 articles identifiés, neuf cas cliniques, dix essais cliniques et cinq méta-analyses ont été inclus, la plupart ont étudié l'hyperphagie boulimique et plus spécifiquement l'utilisation de la lisdexamfétamine dans cette indication. Peu d'études se sont intéressées à l'usage d'autres psychostimulants. Dans l'hyperphagie boulimique, la lisdexamfétamine a montré une efficacité sur la réduction du nombre de binge par semaine, sur la perte de poids, sur le taux de rémission et sur la composante obsessionnelle-compulsive. Dans la boulimie, les psychostimulants ont montré un intérêt dans une série de cas cliniques sur la réduction des épisodes de binge et de purge, chez les patients ayant ou non un TDAH comorbide. Malgré un profil de sécurité globalement favorable, le traitement par psychostimulant était associé à un taux d'interruption plus élevé que le placebo. Quelques effets indésirables cardiovasculaires rares mais graves ont été décrits sous psychostimulants.

Conclusion : En dehors de l'usage de la lisdexamfétamine dans l'hyperphagie boulimique, peu d'études ont évalué l'intérêt des psychostimulants dans les TCA. Bien que les résultats préliminaires semblent en faveur d'un intérêt de tels traitements, des études supplémentaires semblent nécessaires.

Composition du Jury :

Président : Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs : Professeur Olivier COTTENCIN, Docteur Sophie GAUTIER, Docteur Louise Carton