



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de la prescription de méthylphénidate dans la prise en charge des
dépendances aux psychostimulants (cocaïne, amphétamines,
métamphétamines)**

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2021 à 19H00
au Pôle Recherche (Hôpital Claude Huriez)
par TRITSCHLER Vincent

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Monsieur le Docteur Charles-Edouard NOTRE-DAME

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Hugo SAOUDI

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les travaux de recherche : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUMÉ	6
INTRODUCTION	7
1. Epidemiologie	7
2. Définitions.....	9
3. Quelques notions de neurobiologie des phénomènes d'addiction aux psychostimulants.....	10
4. Absence de traitement spécifique.....	11
5. Approches médicamenteuses envisagées	12
6. Liens entre TDAH et psychostimulants.....	13
7. L'hypothèse de l'automédication	14
8. Similarités et différence des mécanismes d'actions	15
9. Objectif de cette revue de littérature.....	17
MATERIELS ET METHODES	18
1. Sources d'information et stratégies de recherche.....	18
2. Critères d'éligibilité des articles	19
3. Extraction des données et synthèse.....	21
RESULTATS	22
I. Articles inclus.....	22
II. Efficacité du méthylphénidate sur la diminution des consommations de psychostimulants.....	24
1. Critère de jugement principal des articles inclus dans ce travail :	24
2. Etudes ayant mis en évidence une efficacité du méthylphénidate	24
3. Etudes ayant mis en évidence une absence d'efficacité du méthylphénidate	27
III. Facteurs influençant l'efficacité du MPH.....	44
1. Dosages/posologies/galéniques utilisées	44
2. Durée nécessaire de traitement avant efficacité.....	46
IV. Survenue d'effets indésirables	51
DISCUSSION	58
1. Généralités	58
2. Forces et faiblesses de cette revue de littérature	58
3. Critère de jugement principal des articles inclus dans ce travail :	60

4. Modalités des différentes études ayant pu influencer l'efficacité du méthylphénidate.....	61
5. Absence d'effets indésirables inattendus	64
6. Craving	64
7. Modalités de délivrance du méthylphénidate.....	65
8. Efficacité thérapeutique du MPH sur la réduction de la symptomatologie de TDAH	66
9. Pratique clinique	68
CONCLUSION.....	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	71

Liste des abréviations :

AARS/ASRS	Adult ADHD Rating Scale = Echelle d'évaluation du TDAH de l'adulte
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder = TDAH = Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASI	Addiction Severity Index = Index de sévérité de l'addiction
BDI	Beck Depression Inventory = Echelle de mesure de la dépression
BPR	Bupropion
CAARS-O	Conners' Adult ADHD Rating Scale - Observer = Echelle de Conners de cotation du TDAH de l'adulte, cotation par l'observateur
CAARS-SV	Conners' Adult ADHD Rating Scale - Self Rating = Echelle de Conners de cotation du TDAH de l'adulte, auto-évaluation
CGI	Clinical Global Impression rating scale = Echelle de cotation de l'amélioration clinique globale, utilisée en santé mentale
DAT	Dopamine Active Transporter = transporteur de la dopamine
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV = Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux, 4ème version
DSM IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Text Revision = Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux, 4ème version après révision des textes
DSM V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders = Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux, 5ème version

ECG	ElectroCardioGramme
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
IV	Intra-Veineux
LI	Forme à libération immédiate
LP	Forme à libération prolongée
MA	Méthamphétamine
MPH	Méthylphénidate
MDMA	3,4-Méthylène-Dioxy-Méth-Amphétamine = ecstasy
ONU	Organisation des Nations Unies
TAU	Treatment As Usual = Traitement habituel
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TAADDs	Echelle d'évaluation du TDAH basé sur le critère Utah (entretien semi-structuré autour de 7 symptômes cibles)
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TUA	Troubles Liés à l'Usage d'Amphétamines
TUC	Troubles Liés à l'Usage de Cocaïne
TUS	Troubles Liés à l'Usage de Substances (toutes les substances psychoactives confondues)

UNODC	United Nations Office for Drugs and Crime = Bureau des Nations Unies en charge des drogues et des crimes
VMAT2	Vesicular MonoAmine Transporter 2 = transporteur vésiculaire des monoamines (dont la dopamine)
WRAADS	Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale = Echelle Wender-Reimherr de cotation du TDAH

RESUMÉ

Introduction : Les dépendances aux psychostimulants sont devenues un grave problème de santé publique avec une prévalence en forte augmentation à travers le monde. S'agissant de pathologies chroniques et récidivantes, leur prise en charge est mise à mal par un fort taux d'échecs et des rechutes à répétition. Cependant, aucun traitement médicamenteux spécifique n'est actuellement approuvé dans cette indication. Le MPH (méthylphénidate), utilisé en France dans le TDAH de l'enfant, pourrait augmenter les chances de succès d'une abstinence. Son utilisation pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique intéressante.

Objectif : Evaluer l'intérêt de la prescription de MPH dans le cadre de la prise en charge des patients présentant une dépendance aux psychostimulants comme la cocaïne, les amphétamines ou la méthamphétamine.

Matériel et méthodes : Une revue de la littérature a été réalisée. La base de données PubMed a été explorée jusqu'en février 2021 avec l'algorithme suivant : (((cocaïne dependence) OR (psychostimulant dependence) OR (amphetamin dependence))) AND ((methylphenidate treatment)) OR (methylphenidate substitution))). 10 ECR ont été inclus dans cette recherche. Les ECR inclus évaluent tous l'intérêt et l'efficacité du MPH comme traitement des patients dépendants à des psychostimulants. La présence d'un groupe MPH et d'un groupe placebo dans toutes les études permet d'avoir un niveau de preuve satisfaisant.

Résultats : Cette revue de la littérature a montré initialement des résultats mitigés. 6 études sur les 10 études incluses dans ce travail ne retrouvent pas de supériorité lors de l'utilisation du méthylphénidate par rapport au placebo dans la prise en charge des patients dépendants aux psychostimulants. Cependant, des freins à une efficacité optimale ont pu être mis en évidence. Une durée de traitement étudiée trop courte ainsi que des posologies possiblement trop faibles pour la population de patients concernés ont été évoqués.

Discussion : Devant des résultats néanmoins encourageants de certaines études, il semble intéressant de mener des recherches plus approfondies. Une durée de traitement plus longue et des posologies plus élevées permettraient probablement d'augmenter l'efficacité du MPH dans cette indication.

Mots-clés : psychostimulants, cocaïne, amphétamines, méthamphétamine, méthylphénidate, addiction, dépendance, substitution, abstinence, TDAH, TUS

INTRODUCTION

1. Epidemiologie

De nos jours, les dépendances aux psychostimulants sont devenues un grave problème de santé publique.

En effet, selon le World Drug Report for 2020 (WDR2020), édité par l'ONU via l'United Nations Office for Drugs and Crime (UNODC), la prévalence de l'usage de drogues comme la cocaïne ou les amphétamines est en pleine expansion avec un nombre d'usagers en forte croissance sur les dernières années. (1)

Les troubles liés à l'usage de substances (TUS) et plus spécifiquement les troubles liés à l'usage de cocaïne (TUC) et les troubles liés à l'usage d'amphétamines (TUA) touchent par conséquent de plus en plus de patients chaque année.

Au niveau mondial, en 2015, la prévalence de l'usage de cocaïne au cours des 30 derniers jours a été évaluée à 0,35%. La prévalence de l'usage d'amphétamines au cours des 30 derniers jours a été évaluée par les mêmes auteurs à 0,77%. (2)

Dans certaines régions du monde, la prévalence de l'usage de psychostimulants est encore plus importante.

Par exemple, en Amérique du Nord, la prévalence de l'usage de cocaïne sur l'année était évaluée en 2020 à 2,10% de la population, contre 1,33% en Europe de l'Ouest et 2,20% en Australie et Nouvelle-Zélande. (1)

En Europe, environ 2,4 millions de jeunes adultes européens de 15 à 34 ans (1,9% de cette tranche d'âge) aurait consommé de la cocaïne au cours de l'année écoulée(3). La prévalence des consommations est cependant difficile à estimer précisément. Une

extrapolation de données nord-américaines permet de calculer qu'environ 5% des usagers la première année deviendront dépendants et 20% à long terme.(4)

En 2016, le nombre d'usagers de cocaïne durant l'année a été évalué à 18,2 millions (intervalle de confiance 13,9-22,9 millions), en augmentation de 7% par rapport à l'année précédente. Plus de la moitié de ces usagers de cocaïne vit sur le continent américain (Amérique du Nord : 34% du total), un quart en Europe (dont la grande majorité en Europe de l'Ouest et en Europe centrale qui représentent 20% du total mondial). L'Afrique, et pour une plus faible proportion, l'Asie et l'Océanie hébergent le quart restant. (5)

En ce qui concerne les amphétamines et la méthamphétamine, en 2010 l'United Nations Office for Drugs and Crime (UNODC) a estimé la prévalence de l'usage au cours de l'année entre 0,3% et 1,2% de la population mondiale(6). En d'autres termes, on estime qu'entre 14 millions et 52,5 millions de personnes dans le monde ont fait un usage non médical de psychostimulants de type amphétaminique au cours de l'année 2010(6), ces chiffres n'incluent pas l'ecstasy (MDMA, qui est également une amphétamine substituée) et ils ont probablement augmentés depuis 2010. Cela correspond à la deuxième classe de substances la plus utilisée après le cannabis. Le nombre d'usagers d'amphétamines serait par conséquent plus élevé que le nombre d'usagers de cocaïne et d'héroïne combinés(7).

Les risques de ces consommations peuvent être physiques ou psychologiques : anxiété, dépression, comportements violents, transition psychotique, risque de transmission des hépatites virales, neurotoxicité, complications cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, dépendance et décès. (7,8)

Malgré le nombre important de patients, les conséquences importantes sur la qualité de vie et la santé des populations, ainsi que les problématiques socio-économiques en jeu, il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux permettant une

amélioration significative des chances de réussite dans le cadre d'un projet d'abstinence à ces produits.(9)

2. Définitions

Durant les dernières décennies, des progrès importants ont été faits dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent l'altération du système de la récompense. Cette altération peut avoir lieu à la suite d'un usage répété de substances psychostimulantes. Elle peut mener à une dépendance aux substances psychostimulantes par la mise en place de conduites addictives bien définies.

En ce qui concerne la dépendance à des substances psychoactives, le DSM-V, édité par l'American Psychiatric Association en 2013, définit celle-ci sous le terme troubles liés à l'usage de substances, selon 11 critères(10) :

- Besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation
- Incapacité à remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique ou médical
- Problèmes personnels ou sociaux en lien avec la consommation
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Trouble léger : défini par la présence de 2 ou 3 critères

Trouble moyen : défini par la présence de 4 ou 5 critères

Trouble sévère : défini par la présence de 6 critères ou plus

Depuis 2013, le DSM V regroupe la dépendance et l'abus sous l'appellation de « troubles liés à l'usage de substance ».

Les différents stades présents dans l'édition précédente, le DSM IV : usage, abus et dépendance ont disparu dans cette nouvelle classification. Cependant, de nombreuses publications utilisent encore le terme de dépendance, qui est le plus souvent employé pour désigner une forme sévère de trouble lié à l'usage d'une substance.

Dans la mesure où les critères du trouble lié à l'usage de substance sévère (selon le DSM V) et ceux de la dépendance (telle que définie dans le DSM IV) sont proches, les deux termes sont utilisés invariablement au cours de ce travail.

3. Quelques notions de neurobiologie des phénomènes d'addiction aux psychostimulants

La prise aiguë de psychostimulant, comme la cocaïne ou les amphétamines, entraîne principalement une augmentation rapide des concentrations de dopamine extracellulaires(11), responsable des effets psychotropes et notamment de la sensation de plaisir. Les mécanismes d'actions exacts sont différents pour la cocaïne et les amphétamines(12) mais les deux substances produisent une élévation des concentrations extracellulaire de dopamine. Les voies de neurotransmission impliquées dans les phénomènes d'addiction à la cocaïne et aux amphétamines sont bien connues, ont été étudiées et comprises depuis plusieurs décennies(13). La description précise des mécanismes d'action de chacune des substances ne semble pas nécessaire à la compréhension de ce travail et ne sera donc pas développée.

A long terme, les consommations répétées de psychostimulants entraînent des modifications des structures cérébrales qui vont favoriser progressivement l'installation de comportements visant à reprendre la substance(14). La plasticité cérébrale, qui permet en règle générale le développement de nouvelles capacités et l'adaptation à l'environnement, va alors engendrer la formation d'habitudes de consommations répétitives(15,16). Le consommateur va développer peu à peu une dépendance au

produit par la modification de ses circuits de neurotransmission(17). Ces altérations des circuits neuronaux ont été particulièrement étudiées pour l'usage chronique de cocaïne(18) mais des altérations du même ordre ont également lieu lors de la consommation chronique d'amphétamines(19). La connaissance de ces modifications complexes a mis plus de temps à se développer que celle des effets aigus et est toujours à l'étude aujourd'hui(18,20). La compréhension fine des modifications liées à l'usage chronique de cocaïne a néanmoins fait l'objet de nombreuses recherches concluantes(16) qui ne seront volontairement pas développées dans ce travail.

Que ce soit pour la cocaïne ou pour les amphétamines, la stimulation du système dopaminergique dans la région mésolimbique, communément appelée circuit de la récompense, va entraîner un renforcement positif et entraîner le développement d'une dépendance au produit(21–23).

4. Absence de traitement spécifique

Bien que les mécanismes neurobiologiques liés aux consommations répétées de substances psychostimulantes soient mieux compris et que de nombreuses approches médicamenteuses aient fait l'objet de recherches, les possibilités concrètes de traitement restent très limitées(24).

En pratique clinique, une grande majorité des usagers de psychostimulants rechutent rapidement, même après la réalisation d'un sevrage et éventuellement la mise en place d'un traitement médicamenteux.(25–28)

Alors que pour d'autres substances addictives tel que le tabac, les opioïdes ou l'alcool, il existe des médicaments permettant d'augmenter les chances d'un maintien de l'abstinence, il n'existe pour le moment pas de stratégie médicamenteuse efficace et approuvée pour les patients dépendants aux psychostimulants comme la cocaïne ou les amphétamines.(9,22,28)

5. Approches médicamenteuses envisagées

Les approches médicamenteuses de prise en charge des dépendances reposent généralement sur deux classes d'effets recherchés : la substitution par des agonistes ou le blocage par des antagonistes(22,29,30). Dans certains cas, la stratégie thérapeutique consiste à administrer une substance ayant un double effet agoniste et antagoniste(31). Toutes ces stratégies sont mises en place dans le but de soutenir l'arrêt des consommations, d'atténuer les signes de manque et de limiter les risques de rechute. On peut citer en exemple l'utilisation d'agonistes opioïdes comme la méthadone ou la buprénorphine qui sont largement utilisées et reconnues efficaces dans la prise en charge des dépendances aux opioïdes(32,33). De même, on peut évoquer l'utilisation des substituts nicotiques (patches, gommes, pastilles délivrant de la nicotine) qui sont utilisés fréquemment dans la prise en charge des dépendances et des sevrages au tabac(34). En ce qui concerne les antagonistes, on utilise fréquemment la naltrexone qui est indiquée dans l'aide au maintien de l'abstinence pour les patients dépendants à l'alcool.(28)

De la même manière qu'une abstinence à l'héroïne a de meilleures chances de réussir grâce à une substitution par méthadone ou buprénorphine, la possibilité de prescrire un traitement agoniste dans les dépendances aux psychostimulants pourrait se révéler d'une aide précieuse dans la prise en charge de certains patients motivés pour une abstinence mais se trouvant en difficulté à atteindre leurs objectifs.(29,35,36)

Parmi les médicaments agonistes qui pourraient permettre de faciliter l'abstinence chez des patients dépendants aux psychostimulants, il en existe une multitude à travers le monde. En France, parmi tous les médicaments psychostimulants qui pourraient être utilisés dans ce but, un seul dispose d'une AMM, mais dans une autre indication. Il s'agit du méthylphénidate, qui appartient lui-même à la classe des médicaments psychostimulants et est indiqué dans le traitement du TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité). L'AMM en France n'est disponible que pour le traitement du TDAH de l'enfant (de 6 ans jusqu'à 18 ans). Il s'agit d'ailleurs

du seul médicament autorisé en France dans le cadre de la prise en charge pharmacologique du TDAH de l'enfant.(37)

A l'heure actuelle, il existe donc de multiples traitements psychostimulants mais un seul est actuellement autorisé et utilisé en France, pour le traitement du TDAH de l'enfant. Au cours de cette revue de littérature, il a été décidé de se focaliser sur l'option thérapeutique constituée par le méthylphénidate, s'il était utilisé dans une indication addictologique. Les autres traitements psychostimulants disponibles dans le monde n'ont pas été considérés car ils n'ont pas d'indication en France, réduisant leurs chances d'obtenir un jour une AMM.

6. Liens entre TDAH et psychostimulants

Ce n'est pas un hasard si le méthylphénidate qui fait l'objet de cette recherche est le traitement de référence du TDAH. En effet, à l'âge adulte, ce trouble déficitaire de l'attention est fréquemment retrouvé chez les patients présentant un trouble lié à l'usage de substances, et on trouve une très forte comorbidité du TDAH avec les dépendances aux psychostimulants(38,39). En d'autres termes, un patient adulte qui présente un TDAH a davantage de risques de présenter une addiction, et en particulier une addiction à des substances stimulantes, comme la cocaïne ou les amphétamines.(40,41)

Durant les dernières décennies, le rôle du TDAH dans le développement et la persistance de conduites addictives problématiques a fait l'objet de nombreuses recherches. Les études ont montré une prévalence accrue de TDAH parmi les patients atteints de troubles liés à l'usage de substances. (42)

De plus, les études récentes montrent que l'absence de traitement du TDAH a un impact négatif important sur la réussite des soins dans le cadre de la prise en charge de patients TDAH présentant de façon comorbide une dépendance à une substance.

Ce constat est majoré quand il s'agit d'une substance psychostimulante comme la cocaïne ou les amphétamines. (38,39)

7. L'hypothèse de l'automédication

Afin de mieux comprendre le lien entre TDAH et troubles liés à l'usage de substances, et principalement entre TDAH et dépendances à la cocaïne ou aux amphétamines, l'hypothèse de l'automédication est une piste intéressante. Cette hypothèse a été développée par Khantzian en 1985. (43)

Khantzian suggère que la raison qui conduit un individu à prendre des substances psychoactives pourrait être perçue par l'individu lui-même comme la solution la plus adéquate pour le soulager de ses souffrances, de l'anxiété ou d'autres symptômes. Il suggère qu'il existerait un degré considérable de spécificité psychopharmacologique dans le choix de l'individu pour les substances sélectionnées et utilisées. Selon cette théorie, les substances choisies par un usager de drogues pour sa consommation ne seraient en aucun cas le fruit du hasard mais plutôt la résultante d'une interaction entre l'action psychopharmacologique de la substance et certains symptômes psychiatriques pouvant causer une difficulté d'adaptation chez l'individu, en tenant compte également de facteurs de vulnérabilité et de prédisposition. Un usager sélectionnerait donc lui-même quelle substance il va consommer selon sa structure de personnalité et les troubles, symptômes ou déficits qu'il présente. (43)

Conformément à ce qu'énonce la théorie de l'automédication, en pratique courante, on peut rencontrer fréquemment des patients qui consomment des substances psychostimulantes afin d'améliorer leurs symptômes de TDAH, même parfois sans conscience de le faire dans ce but. Les psychostimulants, dont la cocaïne et les amphétamines, peuvent chez ces patients, paradoxalement, les aider à se calmer, à augmenter leurs capacités attentionnelles et à diminuer leur hyperactivité.

Or, c'est précisément le déficit en dopamine qui sous-tendrait en grande partie la symptomatologie du TDAH. En permettant d'augmenter la concentration de dopamine dans la fente synaptique, la consommation de cocaïne, d'amphétamines, ou de méthylphénidate, permettrait à ces patients d'obtenir une diminution de leur symptomatologie(44).

De façon contemporaine à l'élaboration de sa théorie de l'automédication, Khantzian a utilisé à plusieurs reprises du méthylphénidate afin d'améliorer les chances de réussite de ses patients présentant des consommations de psychostimulants, dans le but de diminuer leurs symptômes de TDAH et de faciliter leur abstinence grâce à l'effet agoniste dopaminergique. Les résultats prometteurs des expérimentations de Khantzian ont permis à d'autres auteurs de mener leurs recherches dans l'espoir de trouver un traitement adéquat dans la prise en charge des dépendances aux psychostimulants. (45)

8. Similarités et différence des mécanismes d'actions

D'un point de vue neurobiologique, l'utilisation du méthylphénidate se justifie également par des similarités dans ses mécanismes d'action avec ceux de la cocaïne ou des amphétamines.

En effet, de structure chimique dérivée du noyau amphétaminique, la molécule de méthylphénidate favorise une inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline dans la fente synaptique.(44)

Bien que les détails de leur action soient légèrement différents, les mécanismes d'action de la cocaïne, des amphétamines et du méthylphénidate agissent toutes sur les mêmes voies de neurotransmission : les voies dopaminergiques principalement, les voies noradrénergiques secondairement et dans une moindre mesure les voies sérotoninergiques.

Si on se concentre sur les voies dopaminergiques, de façon schématique, le point commun est l'augmentation de la concentration de dopamine dans la fente synaptique(46).

La cocaïne bloque la recapture de la dopamine par l'occupation du transporteur de celle-ci : le DAT (dopamine transporter), ce qui provoque une augmentation de la dopamine présente dans la synapse.(47)

Les amphétamines provoquent le même phénomène de blocage du transporteur de la dopamine mais à haute dose s'ajoute un mécanisme de libération directe (releaser) de dopamine au niveau du transporteur vésiculaire (le VMAT2). (47)

Le méthylphénidate bloque le transporteur de la dopamine mais de façon légèrement différente par rapport à la cocaïne. L'action chronique du MPH aurait moins tendance à altérer le fonctionnement du système dopaminergique.(48–50)

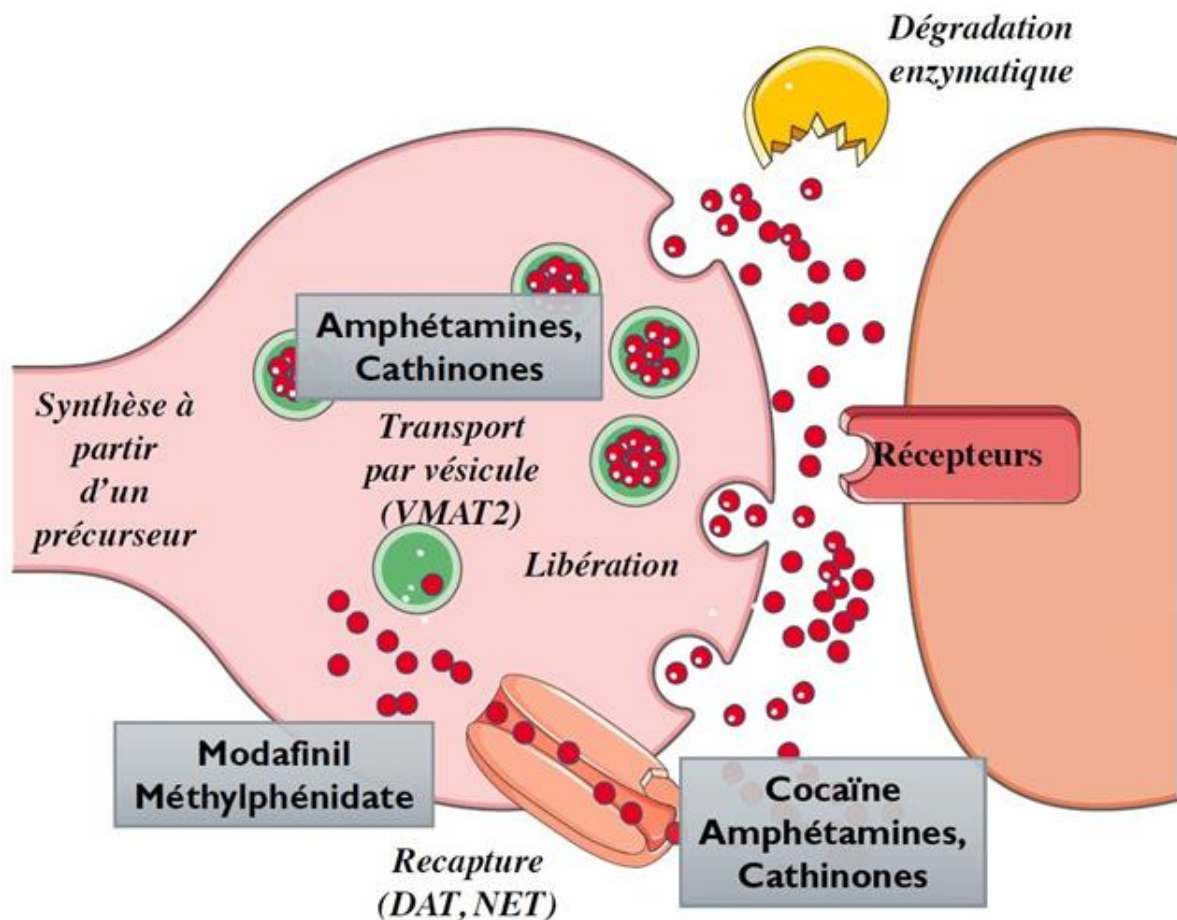


Illustration 1 : Mécanismes d'action des psychostimulants

Une des différences d'action entre ces produits est liée à leur mode de consommation habituel. La différence se situe au niveau de leur cinétique : les substances abusées (cocaïne, amphétamines) sont généralement prises en grande quantité par des voies d'administration rapides (intraveineuse, inhalation ou intranasale) alors que le méthylphénidate (quand il est pris sous forme orale) est libéré plus lentement et progressivement.

L'effet du MPH est donc moins dommageable pour la chimie cérébrale et moins addictif car il altère beaucoup moins le circuit de la récompense que les « shoots » de dopamine provoqués par un usage abusif.

9. Objectif de cette revue de littérature

Compte tenu des éléments présentés ici, il pourrait sembler que la prescription de méthylphénidate, un traitement ayant un excellent profil de tolérance et indiqué dans le traitement du TDAH, y compris chez l'enfant, pourrait rendre un service médical conséquent dans la prise en charge des patients dépendants aux psychostimulants.

L'objectif de cette revue de la littérature est de faire un état des lieux des connaissances actuelles et établir la pertinence de l'utilisation du méthylphénidate dans la prise en charge des dépendances aux psychostimulants (cocaïne, amphétamines, méthamphétamine).

MATERIELS ET METHODES

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en utilisant la méthodologie PRISMA. L'objectif de ce type de travail est de fournir une synthèse sur l'état actuel des connaissances scientifiques et des recherches en cours, de manière objective, pour un domaine précis et une période donnée.

Cette revue de la littérature a été conduite selon les stratégies standards de synthèse bibliographique et est présentée selon les critères suivants :

- Sources d'information et stratégies de recherche
- Critères d'éligibilité des articles
- Extraction des données et synthèse (51)

1. Sources d'information et stratégies de recherche

La base de données PubMed a été explorée avec l'algorithme de recherche suivant :

((cocaine dependence) OR (psychostimulant dependence) OR (amphetamin dependence)) AND ((methylphenidate treatment) OR (methylphenidate substitution))).

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 février 2021.

Un filtre « humain » a été utilisé pour cibler uniquement les recherches portant sur l'espèce humaine et exclure des résultats de recherche les essais animaux.

2. Critères d'éligibilité des articles

Cette revue de la littérature n'a inclus que des études publiées, ayant fait l'objet d'une procédure de révision préalable par des groupes d'experts.

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

- Patient : sujets souffrant d'une dépendance à la cocaïne ou aux psychostimulants, sans limite de genre ou d'âge.
- Intervention : utilisation à visée thérapeutique de méthylphénidate, en intention de traiter.
- Control : inclusion d'essais contrôlés randomisés (ECR) contre placebo. Dans cette revue, nous n'avons pas souhaité inclure de revues de la littérature, d'études ouvertes, d'études pré-cliniques, d'études rétrospectives ou de cas cliniques en raison de leur faible niveau de preuve associé. Le nombre d'ECR disponibles, ayant une bonne méthode et s'intéressant à l'usage du méthylphénidate dans la prise en charge des dépendances aux psychostimulants était jugé suffisant.
- Outcome (critère de jugement) : efficacité du méthylphénidate sur les consommations de psychostimulants des patients (jugé sur la diminution de la proportion des échantillons urinaires positifs), tolérance du traitement et survenue d'effets indésirables, état physique, état psychologique et adhésion des patients à ce traitement.

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 du méthylphénidate dans la prise en charge de la dépendance à la cocaïne ou aux autres psychostimulants dont les amphétamines.

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 la même manière que lors du premier tour de sélection.

Au terme de ce deuxième tour, devant le nombre suffisant d'essais contrôlés randomisés, la décision a été prise de ne pas inclure les études à plus faibles niveaux de preuve (cas cliniques, études pré-cliniques, études ouvertes, études rétrospectives).

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 ou focalisées sur l'imagerie cérébrale
- 4) études ouvertes (sans groupe contrôle)
- 5) études rétrospectives
- 6) cas cliniques

3. Extraction des données et synthèse

Pour l'ensemble des articles, les données extraites concernaient :

- Les auteurs, le lieu où ont été menées les recherches et l'année de réalisation et de diffusion de l'étude
- Le type d'étude, ses objectifs, ses modalités, la randomisation des patients dans les différents groupes
- Les sujets inclus (type de population, type de dépendance, nombre de sujets, âge moyen, sex-ratio, comorbidités)
- La molécule évaluée (nom, galénique, posologie, durée, schéma d'introduction, modalité de délivrance du traitement)
- La présence indispensable d'un groupe contrôle recevant un placebo
- Le critère de jugement principal et éventuellement les critères de jugement secondaires
- L'intensité et la fréquence d'évaluation des paramètres utilisés pour établir les critères de jugement principaux et secondaires de l'étude
- Les résultats concernant l'efficacité et le profil de sécurité de la molécule évaluée

RESULTATS

I. Articles inclus

Le processus d'identification des articles a produit initialement 230 références. Après analyse sur titre, 142 articles ont été exclus.

Des 88 articles sélectionnés sur titre, 61 ont été exclus sur lecture de leur résumé. Il s'agissait principalement de revues de littérature, n'apportant pas de nouvelles données, ou d'articles sans rapport direct avec le sujet de l'étude.

Des 27 articles sélectionnés sur résumé, 17 ont été exclus sur lecture intégrale. Il s'agissait d'études ne correspondant pas au niveau de preuve attendu pour cette recherche : études ouvertes, études pré-cliniques et d'imagerie, études rétrospectives et cas cliniques.

Au total, 10 articles ont été inclus. Il s'agit pour la totalité d'entre eux d'essais contrôlés randomisés, menés en double-aveugle et contre placebo, permettant de garantir un haut niveau de preuve, une reproductibilité par d'autres équipes et assurant une validation externe issue de leur publication dans des revues scientifiques renommées.

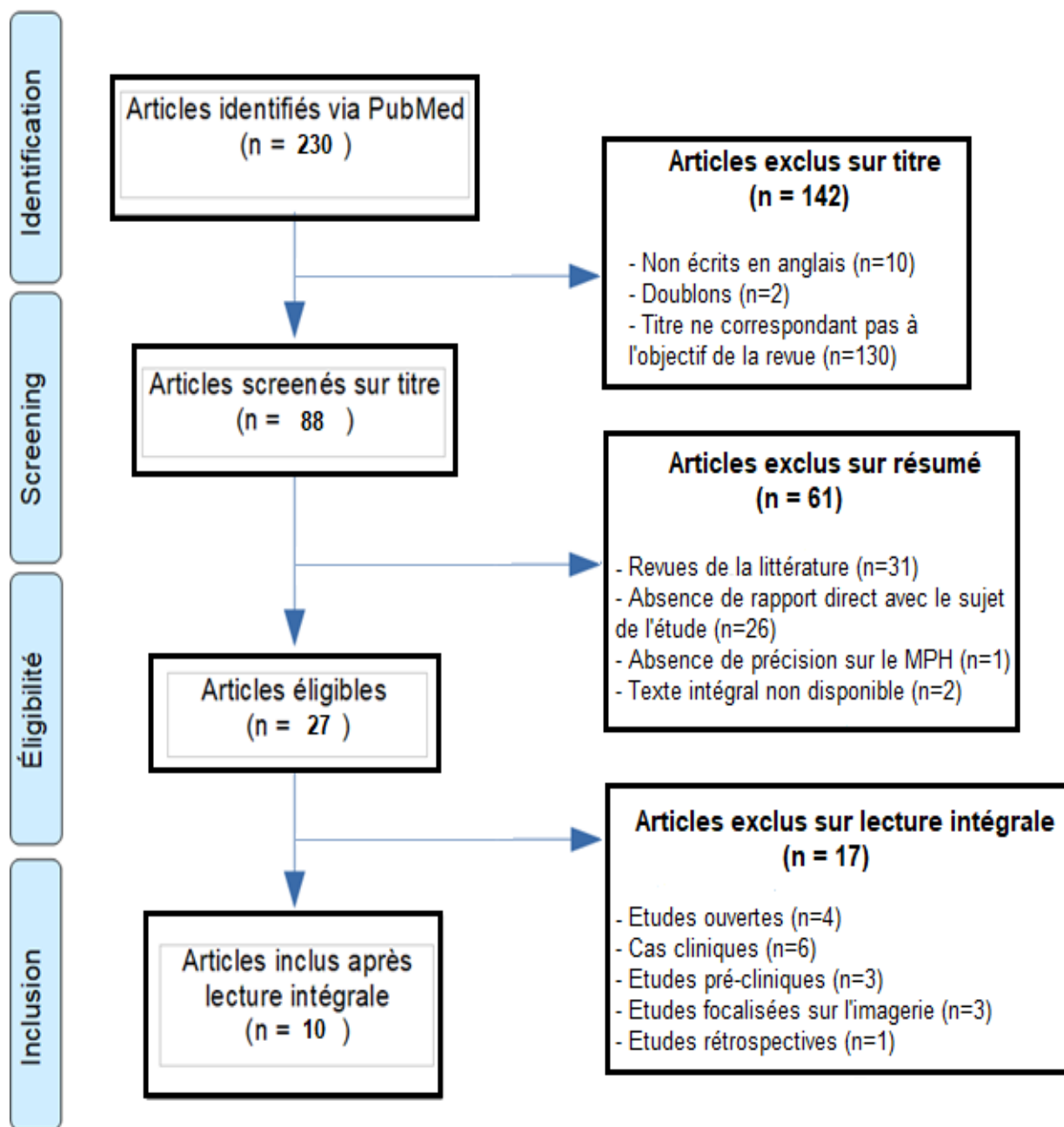


Figure 1 : Diagramme de flux

II. Efficacité du méthylphénidate sur la diminution des consommations de psychostimulants

1. Critère de jugement principal des articles inclus dans ce travail :

La mesure la plus objective de la diminution des consommations (de cocaïne, d'amphétamines ou de méthamphétamine) est obtenue par les analyses urinaires qui permettent une recherche précise des substances consommées par chacun des patients.

Par conséquent, le critère de jugement qui a été choisi pour ce travail est la proportion d'échantillons urinaires positif au produit recherché dans le groupe MPH comparée à cette même proportion dans le groupe placebo.

2. Etudes ayant mis en évidence une efficacité du méthylphénidate

Sur les 10 études incluses, cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence 4 études qui montrent une diminution de la proportion d'échantillons urinaires positifs aux psychostimulants dans le groupe recevant un traitement contenant du méthylphénidate par rapport au groupe recevant un traitement placebo.

- L'étude de Konstenius (52), réalisée en Suède en 2013, est un ECR sur 54 patients recrutés en milieu carcéral de moyenne sécurité. Les patients inclus ont tous un TDAH et une dépendance aux amphétamines. Cet essai a la particularité d'être plus long que les standards habituels, s'étendant sur une durée totale de 24 semaines. Par ailleurs, la posologie de MPH employée est

largement au-dessus des recommandations usuelles, allant jusqu'à 180mg / jour. Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH et groupe Placebo. Le critère de jugement principal est la proportion d'échantillons urinaires négatifs aux amphétamines, avec en second plan l'amélioration des symptômes de TDAH par le traitement. L'étude retrouve des résultats encourageants et met en évidence des différences significatives entre les deux groupes : les patients du groupe MPH ont plus d'urines négatives aux amphétamines que le groupe placebo ($p=0,019$). La durée avant le premier échantillon positif aux amphétamines ou aux autres substances est également plus courte dans le groupe placebo, suggérant une diminution des consommations dans le groupe MPH. Ces données sont étayées également par une diminution des cravings et une meilleure adhésion des patients dans le groupe MPH, ainsi qu'une diminution des symptômes de TDAH. Malgré les posologies importantes, aucun effet secondaire grave n'a été signalé, une élévation de la fréquence cardiaque dans le groupe MPH semble toutefois être inévitable

- L'étude de Ling (53), réalisée aux Etats-Unis en 2013, est un ECR sur 110 patients présentant une dépendance à la méthamphétamine. Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH (jusqu'à 54mg / jour de MPH LP) et groupe Placebo. Le critère de jugement principal est le nombre de jours de consommation de méthamphétamines déclaré par les patients sur les 30 derniers jours durant les 10 semaines de traitement. Les critères secondaires sont plus objectifs : usage de méthamphétamines selon analyses urinaires, évolution des cravings, poursuite du traitement, survenue d'effets secondaires et satisfaction des patients vis-à-vis du traitement. Les résultats ne montrent pas de diminution des consommations au niveau déclaratif, sauf chez les patients inclus dans le sous-groupe « forte consommation ». Les résultats des analyses urinaires ne mettent pas en évidence une diminution statistiquement significative pendant les 10 premières semaines de l'étude. Cependant, à la 14^{ème} semaine de l'étude, la probabilité de retrouver des urines positives à la méthamphétamine est significativement plus faible dans le groupe MPH ($p=0,025$). L'étude note également une consommation d'autres substances qui était plus importante dans le groupe placebo, ainsi que des cravings

significativement plus importants dans le groupe placebo. Il n'y a aucune différence sur le plan de la survenue d'effets indésirables graves entre les groupes.

- L'étude de Rezaei (54), réalisée en Iran en 2015, est un ECR sur 56 patients présentant une dépendance à la méthamphétamine. Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH (jusqu'à 54mg / jour de MPH LP) et groupe Placebo. Les critères de jugement principaux sont l'évolution des cravings méthamphétamine selon des échelles visuelles analogiques et la proportion d'échantillons urinaires positifs à la méthamphétamine. Les résultats montrent une diminution plus importante du nombre d'échantillons urinaires positifs à la méthamphétamine dans le groupe placebo, ce résultat est statistiquement significatif à partir de la 10^{ème} semaine de traitement ($p=0,03$). Les mesures des cravings méthamphétamines montrent également une diminution significativement plus importante des cravings dans le groupe MPH par rapport au groupe placebo. L'auteur souligne que les cravings diminuent de façon corrélée au temps et au traitement (MPH).
- L'étude de Tiihonen (55), réalisée en Finlande en 2007, est un ECR sur 53 patients présentant une dépendance aux amphétamines administrées par voie intra-veineuse, un usage récent et une accoutumance aux amphétamines. L'étude se déroule pendant une durée de 20 semaines. Les patients sont répartis en 3 groupes : groupe MPH (jusqu'à 54mg / jour de MPH LP), groupe Aripiprazole et groupe Placebo. Le critère de jugement principal est la proportion d'échantillons urinaires positifs aux amphétamines durant la durée du traitement (les échantillons manquants étant considérés comme positifs). Les résultats montrent de nettes différences entre les 3 groupes : 90,7% d'échantillons urinaires positifs dans le groupe aripiprazole, 67,3% dans le groupe MPH et 82,0% dans le groupe placebo. Les différences sont statistiquement significatives et le groupe MPH présente moins d'urines positives aux amphétamines ($p=0,002$). De surcroît, durant les 10 dernières semaines de l'étude, l'écart s'accroît entre les groupes et atteint 100% de

positivité pour le groupe aripiprazole, 46,3% dans le groupe MPH et 79,1% dans le groupe placebo. La réduction significative de la proportion d'urines positives aux amphétamines intervient à partir de la 18^{ème} semaine de l'étude ($p < 0.01$). L'auteur évoque une décroissance de l'usage d'amphétamines en fonction du temps qui se manifeste à partir de 10 semaines de traitement et devient significative à partir de 18 semaines, suggérant une efficacité optimale du traitement bien au-delà des 20 semaines de prise de MPH.

3. Etudes ayant mis en évidence une absence d'efficacité du méthylphénidate

Sur les 10 études incluses, cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence 6 études qui ne montrent pas de diminution de la proportion d'échantillons urinaires positifs aux psychostimulants dans le groupe recevant un traitement contenant du méthylphénidate par rapport au groupe recevant un traitement placebo.

- L'étude de Dürsteler-MacFarland (56), réalisée en Suisse en 2013, est un ECR sur 62 patients bénéficiant déjà d'une prise en charge de leur dépendance à l'héroïne avec un traitement de substitution par diacétylmorphine. Les critères de jugement principaux étaient la diminution des consommations de cocaïne (jugé sur la proportion d'échantillons urinaires négatifs) et la poursuite du traitement. L'auteur accorde également une importance aux consommations déclarées par les patients. Les patients sont répartis en 4 groupes : MPH + TCC, MPH + traitement habituel, Placebo + TCC et Placebo + traitement habituel. Les patients des 2 groupes recevant du MPH ont bénéficié d'une posologie 60mg / jour de MPH LI en 2 prises de 30mg. L'étude ne retrouve pas de différence significative entre les groupes au niveau des échantillons urinaires (p non publié). Cependant, une diminution des quantités consommées de cocaïne par rapport aux consommations avant la mise en place du traitement est rapportée, principalement chez les plus gros consommateurs.

- L'étude de Konstenius (57), réalisée en Suède en 2009-2010, est un ECR sur 24 patients dépendants aux amphétamines et présentant un TDAH sous-jacent. Les critères de jugement principaux sont l'évolution des symptômes de TDAH (selon les échelles CAARS-O et CAARS-SV) et l'évolution des consommations d'amphétamines (selon proportion des échantillons urinaires positifs, déclarations des patients, scores de craving et scores ASI). Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH (jusqu'à 72mg / jour de MPH LP) et groupe Placebo. L'étude ne retrouve pas de différence entre les deux groupes, que ce soit pour les symptômes de TDAH ou pour les consommations d'amphétamines.
- L'étude de Levin (58), réalisée aux Etats-Unis en 2004-2005, est un ECR sur 98 patients présentant un TDAH et une dépendance aux opiacés sous traitement de substitution par méthadone à une posologie stabilisée. Les patients sont répartis en 3 groupes : groupe MPH (jusqu'à 80mg / jour de MPH LP), groupe bupropion et groupe placebo. Le critère de jugement principal porte sur la diminution des symptômes de TDAH mesurés par des scores AARS, WRAADDS et CGI. Le critère de jugement secondaire est la diminution de l'usage de cocaïne mesurée par la proportion de semaines ayant retrouvé des échantillons urinaires négatifs à la cocaïne. L'étude met en évidence une diminution des symptômes de TDAH dans tous les groupes, sans différence significative entre les groupes. Concernant le critère secondaire, l'étude ne rapporte pas de diminution des consommations de cocaïne ou des autres substances, il n'y a pas de différence entre les groupes.
- La deuxième étude de Levin (59), réalisée aux Etats-Unis en 2006, est un ECR sur 106 patients présentant un TDAH et une dépendance à la cocaïne. Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH (jusqu'à 60mg / jour de MPH LP) et groupe Placebo. Les critères de jugement principaux portent également sur l'évolution des symptômes de TDAH selon des scores AARS, TAADS et CGI. L'intérêt se porte à nouveau sur les critères de jugement addictologiques que sont la proportion de semaines positives à la cocaïne (sur analyses

urinaires) et une mesure catégorique de l'abstinence (2 semaines consécutives d'abstinence cocaïne documentée). Les résultats sur les consommations de cocaïne ne permettent pas de montrer une différence significative entre les groupes, avec approximativement 70% de semaines positives dans les 2 groupes. Cependant, l'étude met en évidence une différence significative entre les 2 groupes dans les pentes représentant la probabilité de l'usage de cocaïne au fil du temps. La probabilité d'usage de cocaïne diminue significativement en fonction du temps dans le groupe MPH, alors qu'elle augmente dans le groupe Placebo ($p=0,001$). Cette donnée fait émerger un questionnement de l'auteur sur la possibilité d'une efficacité différée du traitement par MPH sur les consommations de cocaïne, ce point sera repris au cours de la discussion. Bien que ce résultat soit en faveur d'une efficacité du MPH après une certaine durée, cette étude a été mise dans la catégorie de l'absence de résultats en faveur d'une efficacité car il s'agit d'un critère de jugement secondaire et que ce n'est pas une différence significative des consommations mais bien des probabilités de consommation issues d'une analyse des courbes. L'auteur met également en lumière une corrélation positive entre prise en charge efficace du TDAH et diminution des consommations de cocaïne, les patients présentant une diminution des symptômes de TDAH étant corrélés avec ceux qui diminuaient le plus leurs consommations.

- L'étude de Miles(7), réalisée en Nouvelle-Zélande et en Finlande en 2013, est un ECR sur 78 patients dépendants aux amphétamines ou à la méthamphétamine. La durée totale de l'étude est de 22 semaines. Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH (jusqu'à 54mg / jour de MPH LP) et groupe Placebo. Le critère de jugement principal est le pourcentage d'urines positives aux amphétamines ou méthamphétamines sur toute la durée de l'étude (chaque échantillon d'urine manquant étant considéré comme positif). Les patients doivent venir chaque jour en centre spécialisé pour chercher leur traitement et le prendre sous supervision pendant 22 semaines. Des analyses urinaires sont effectuées 2 fois par semaine. Les résultats de l'étude ne montrent pas de différence significative entre les groupes, les échantillons

urinaires étant à 90% positifs dans le groupe MPH et à 95% positifs dans le groupe Placebo.

On note une faible adhésion générale à l'étude puisque seulement 34,2% des patients ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme. Le groupe MPH permet cependant une rétention bien plus importante des patients que le groupe Placebo (différence significative entre les groupes au niveau de la rétention à la 22^{ème} semaine, $p=0,05$).

- L'étude de Schubiner(60), réalisée aux Etats-Unis en 2002, est un ECR sur 59 patients présentant un TDAH et une dépendance à la cocaïne. Les patients sont répartis en 2 groupes : groupe MPH (jusqu'à 90mg / jour de MPH LI en 3 prises) et groupe Placebo. Le critère de jugement principal est la proportion d'échantillons urinaires positifs au métabolite de la cocaïne (benzoylecgonine). Les critères de jugement secondaires sont la diminution des cravings cocaïne et des symptômes de TDAH. Les résultats ne montrent pas de différence sur la proportion d'échantillons urinaires positifs entre les groupes. La durée maximale d'abstinence est sensiblement la même entre les deux groupes (5,17 jours). Les symptômes de TDAH, notamment l'hyperactivité sont légèrement moins fréquents dans le groupe MPH mais le résultat n'est pas statistiquement significatif. Les scores de craving ne donnent pas de résultats différents entre les groupes. La survenue de troubles du sommeil était plus fréquente dans le groupe MPH par rapport au groupe placebo.

Auteur , Année, Lieu	Type d'étude	Molécule évaluées, Posologie et galénique, Durée	Population (effectif, groupe, genre, âge)	Critère de jugement principal et critères secondaires	Intensité, fréquence d'évaluation	Résultats principaux concernant l'efficacité de la molécule
1. Dürsteler- MacFarland 2013 Suisse (Bâle)	ECR Randomisé Double- aveugle Contre Placebo Etudes à 4 bras : -MPH + TCC -MPH + TAU -Placebo + TCC -Placebo + TAU TCC = thérapie cognitive et comportementale TAU = traitement habituel	MPH : Dose fixe sans titration 60mg / jour en 2 prises de MPH LI 30mg TCC : 12 sessions hebdomadaires en groupe de 5 à 7 patients 12 semaines = 84 jours	N=62 Population de 62 patients dépendant à la cocaïne et également maintenus sous traitement substitutif à l'héroïne Age moyen : 36 ans Groupe MPH + TCC N=17 Groupe MPH + TAU N=15 Groupe Placebo + TCC N=17 Groupe Placebo + TAU N=15	Critères principaux : - Poursuite du traitement - Pourcentage d'urines testées négatives à la cocaïne Critères secondaires : - Usage déclaré de cocaïne en quantité et en fréquence - Présence d'effets indésirables	-Evaluation générale à J0 -Distribution du traitement 2 fois / jour (matin et après-midi) sous supervision -Analyses urinaires 1x / semaine puis à la fin de la 12 ^{ème} semaine	Pourcentage de patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la fin : 71% 1. Pas de différence significative entre les 4 groupes sur aucun des critères de jugement. 2. Réduction importante des quantités de cocaïne consommées, selon déclarations des patients, surtout chez les plus gros consommateurs. Pas de différence entre les groupes.

2. Konstenius 2010 Suède (Stockholm)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 2 groupes : -MPH LP -Placebo	MPH : Titration de MPH LP de 18mg / jour jusqu'à 72mg / jour sur une période de 10 jours puis dosage fixe à 72mg / jour Thérapie psychologique : une fois /semaine ciblée sur les risques de rechute et les symptômes de TDAH 13 semaines en comptant les mesures initiales, 12 semaines de traitement effectif = 84 jours	N=24 Population de 24 patients dépendants aux amphétamines et présentant un TDAH. Age moyen : 37,4 ans Années de consommation d'amphétamines en moyenne : 14,4 ans pour le groupe MPH et 13,3 ans pour le groupe placebo. Age moyen de début : 14,4 ans pour le groupe MPH et 13,8 ans pour le groupe placebo Groupe MPH N=12 Groupe Placebo N=12	Critères principaux : • Symptômes de TDAH selon échelles CAARS-O et CAARS-SV • Usage de drogue selon déclaration du patient, score ASI, échelles de craving et recherche de toxiques urinaires Critères secondaires : • Echelles de mesures de la dépression et de l'anxiété • Survenue d'effets indésirables	-4 semaines d'abstinence requises avant le début de l'étude -Distribution du traitement et analyses urinaires 2 fois / semaine pendant 12 semaines	Pourcentage de patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la fin : 71% Pas de différence significative entre les 2 groupes sur la symptomatologie du TDAH ou sur l'usage de drogues 1. Le nombre de jours d'urines négatives est similaire entre les 2 groupes. 2. Les déclarations des patients ne sont pas significativement différentes pour les quantités consommées ou pour la fréquence des cravings.
--	---	---	---	--	---	--

3. Konstenius 2013 Suède (Stockholm)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 2 groupes : -MPH LP -Placebo	MPH : Titration de MPH LP de 18mg / jour à 180mg / jour sur une période de 19 jours (+36mg/3j) Pendant les 12 premières semaines : TCC individuelle 1x / semaine centrée sur la prévention des rechutes 24 semaines= 168 jours de traitement (dont 2 semaines en prison + 22 semaines après sortie de prison.) 1^{ère} étude utilisant une posologie élevée de MPH sur une durée plus longue	N=54 Population de 54 patients recrutés en prison de moyenne sécurité en Suède. Tous les patients remplissent les critères du DSM-IV pour le TDAH et la dépendance aux amphétamines, principalement prise en IV. Groupe MPH N=27 Groupe Placebo N=27	Critère principal : - Proportion d'échantillon urinaires négatifs aux recherches de toxiques urinaires Critères secondaires : - Symptômes de TDAH selon CAARS et CGI - Echelles de craving pour les amphétamines - Survenue d'effets indésirables	-2 semaines d'abstinence toute substance requise avant inclusion dans l'étude -Distribution du traitement et analyses urinaires 2 fois / semaines pendant 24 semaines	Pourcentage de patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la fin : 79% dans le groupe MPH et 59% dans le groupe Placebo. 1. Différence significative sur la proportion d'urines négatives aux amphétamines : 23% dans le groupe MPH et 14% dans le groupe Placebo 2. Différence significative également pour la présence d'autres drogues dans les urines : davantage d'urines négatives dans le groupe MPH (44%) que dans le groupe Placebo (29%) 3. Diminution des scores de craving dans le groupe MPH par rapport au groupe Placebo 4. Amélioration significative des symptômes de TDAH dans le groupe MPH par rapport au groupe Placebo 5. Aucun effet secondaire inattendu n'est survenu 6. Meilleure rétention dans le groupe MPH
--	---	--	--	---	---	---

4. Levin 2005 USA (New-York)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 3 groupes : -MPH LP -Bupropion LP -Placebo	MPH LP: -2 semaines de placebo -2 semaines de titration, de 10mg / jour à 40mg / jour -8 semaines de posologie stable jusqu'à 80mg / jour BPR LP : -2 semaines de placebo -2semaines de titration, de 100mg / jour à 400mg / jour -8 semaines à posologie stable TCC individuelle 1 séance / semaine 12 semaines = 84 jours	N=98 Population de 98 patients répondant aux critères DSM-IV pour le TDAH et la dépendance aux opiacés. Tous les patients sont traités par méthadone à posologie stabilisée depuis plus de 3 semaines. Groupe Placebo : N=33 Groupe MPH N=32 Groupe BPR N=33 Population particulière car uniquement des patients sous régime de substitution par méthadone.	Critère principal : - Diminution de 30% du score AARS = considéré comme amélioration clinique significative du TDAH - Mesure combinée AARS+CGI Critère secondaire : - Proportion de semaines ayant donné des urines positives à la cocaïne ou à d'autres drogues	3 visites / semaine pour chaque patient : - Distribution des traitements lors de 3 visites / semaine - Recherche de toxiques urinaires, questionnaires de consommation et de cravings, recherche d'effets indésirables lors de chaque visite (3x / semaine) - Mesure des symptômes de TDAH par WRAADDs, CGI et AARS 1x / semaine	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 71% 1. Diminution significative des scores AARS dans les 3 groupes, pas de différence significative entre les groupes 2. Pas de diminution de la consommation de cocaïne ou d'autres drogues dans aucun des groupes. Pas de différence significative entre chacun des groupes. Pas de survenue d'effets secondaires ou de détournement du traitement
--	--	--	--	--	---	---

5. Levin 2006 USA (New-York)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 2 groupes : -MPH LP -Placebo	MPH LP : -1 semaine de placebo -2 semaines de titration : induction à 10mg / jour puis augmenté jusqu'à 40mg / jour Si bonne tolérance : passage à 60mg / jour en 2 prises (40mg le matin et 20mg l'après-midi) -11 semaines de posologie stable TCC individuel 1 séance / semaine 14 semaines = 98 jours	N= 106 Population de 106 patients répondant aux critères DSM-IV pour le TDAH et la dépendance à la cocaïne Age moyen : 37 ans Groupe MPH N=53 Groupe Placebo N=53	Critères principaux TDAH : • Diminution de 30% du score AARS = considéré comme amélioration clinique significative du TDAH • Total TAADS et CGI chaque semaine • Mesure combinée AARS+CGI Critères principaux usage de cocaïne : • Proportion de semaines positive à la cocaïne • Mesure catégorique de l'abstinence (= 2 semaines d'abstinence consécutives)	3 visites / semaine pour chaque patient : - Distribution des traitements lors des 3 visites / semaine - Recherche de toxiques urinaires, questionnaires de consommation et de cravings, recherche d'effets indésirables lors de chaque visite (3x / semaine) - Mesure des symptômes de TDAH par TAADDs, CGI et AARS 1x / semaine	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 44% 1. 51% des patients ont eu au moins 30% de réduction du score AARS = critère principal. Pas de différence significative entre les groupes 2. Approximativement 70% de semaines positives à la cocaïne pour les 2 groupes, pas de différence significative entre les groupes. Seulement 17 patients ont réussi à avoir 2 semaines consécutives d'urines négatives à la cocaïne, pas de différence significative entre les groupes. 3. Diminution de la probabilité d'usage de cocaïne avec le temps dans le groupe MPH alors qu'augmentation dans le groupe Placebo. 4. Diminution des scores de craving cocaïne dans les 2 groupes, pas de différence
--	---	---	---	---	---	---

						significative entre les groupes. 5. Augmentation significative des urines positives au THC dans le groupe MPH (60% plus de chances que dans le groupe Placebo) 6. Corrélation positive entre réponse au traitement sur le plan du TDAH et diminution des symptômes avec réduction de consommation de cocaïne. Pas de différence significative de survenue d'effets indésirables entre les groupes
6. Ling 2014 USA (Los Angeles + Hawaï)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 2 groupes : -MPH LP -Placebo	MPH LP : -1 semaine à 18mg / jour (Concerta) -1 semaine à 36mg / jour (Concerta) -8 semaines à 54mg / jour (Concerta) TCC en groupe 1 séance / semaine	N=110 Population de 110 patients Agés de 18 à 59 ans répondant aux critères DSM-IV-TR de la dépendance à la méthamphétamine (MA) Age moyen : 39 ans	Critère principal : • Nombre de jours de consommation de méthamphétamine selon les déclarations des patients durant les 10 semaines de traitement actif	1 visite / semaine pour chaque patient : - Distribution du traitement 1x / semaine - Recherche de toxiques urinaires à chaque visite	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 52,7% dans le groupe MPH et 57,4% dans le groupe placebo 1. Pas de différence significative sur le nombre de jours déclarés de consommation de méthamphétamines par les patients pendant les 10 semaines de traitement.

		10 semaines de traitement + 4 semaines de placebo en simple-aveugle = 14 semaines = 116 jours	Groupe MPH N=55 Groupe placebo N=55	Critères secondaires : • Réduction de l'usage de méthamphétamine selon déclarations des patients • Proportion d'urines positives à la méthamphétamine • Poursuite/réduction du traitement • Evolution des cravings • Survenue d'effets indésirables • Usage d'autres drogues • Compliance au traitement • Satisfaction vis-à-vis du traitement	- Déclaration des substances utilisées pendant les 2 semaines précédant l'étude et chaque jour pendant l'étude - Questionnaire de craving 1x / semaine par échelle visuelle analogique et questionnaire CQ-Now - Echelle de TDAH Connors Adult ADHD Scale - Comptage des doses utilisées de MPH - Rapports de TCC -Recueil des effets indésirables à chaque visite - ASI à l'inclusion, à la 10^{ème} semaine et à la fin de l'étude	Mais différence significative de réduction du nombre de jours de consommation sur les 30 derniers jours entre l'inclusion et la 10^{ème} semaine pour le groupe MPH 2. Différence significative dans l'analyse du sous-groupe « usage de MA élevé » (<10 jours de consommation / 30jours) : 6.35 jours de consommation dans le groupe MPH contre 11.25 jours dans le groupe placebo. Diminution semblable dans le groupe « usage de MA faible » 3. Pas de différence significative au niveau de la proportion d'urines positives à la MA pendant les 10 semaines de traitement, mais différence significative à la 14^{ème} semaine : probabilité plus faible d'avoir des urines positives à la MA pour le groupe MPH. 4. Pas de différence significative entre les 2
--	--	---	---	--	---	--

						groupes sur l'usage d'autres drogues excepté une consommation plus importante de cannabis dans le groupe placebo à la 10^{ème} semaine. 5. Score de craving significativement plus élevé dans le groupe placebo. 6. Pas de différence sur la survenue d'effets indésirables 7. Meilleur taux de satisfaction des patients vis-à-vis du traitement dans le groupe MPH (45.5% vs 40% très satisfaits)
--	--	--	--	--	--	---

7. Miles 2013 Nouvelle -Zélande (Auckland) + Finlande (Helsinki))	ECR Randomisé Double- aveugle Contre Placebo Multi- centrique 2 groupes : -MPH LP -Placebo	MPH LP : -1 semaine à 18mg / jour (Concerta) -1 semaine à 36mg / jour (Concerta) -20 semaines à 54mg / jour (Concerta) 22 semaines = 154 jours	N=78 Population de 78 patients âgés de 18 à 65 ans et répondant aux critères DSM-IV pour la dépendance aux amphétamines ou à la méthamphétamine et présentant un résultat urinaire positif à l'inclusion. Hétérogénéité des 2 populations incluses pour le produit et la modalité utilisée : - Patients finlandais : principalement consommation d'amphétamines IV - Patients néo- zélandais : principalement consommation de méthamphétamines par voie inhalée (fumée) Groupe MPH N=40 Groupe placebo N=39	Critère principal : Pourcentage d'urines positives aux amphétamines ou méthamphé- tamines sur toute la durée de l'étude (chaque échantillon d'urine manquant était considéré comme positif)	- Distribution quotidienne du traitement à la clinique d'addictologie et prise du traitement sous supervision - Recherche de toxiques urinaires 2x / semaine sur 22 semaines = 44 échantillons d'urines analysés - Score de craving 1x / semaine - Déclaration hebdomadaire des drogues illicites consommées	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 34,2% (au bout des 22 semaines) Nombreux abandons de patients probablement en raison des passages quotidiens requis pour avoir le traitement, de la faible dose de MPH et de la durée de l'étude. 1. Pas de différence significative sur le pourcentage d'urines positives entre les 2 groupes au cours de l'étude ou sur les participants restant à la fin de l'étude. 2. Meilleure compliance au traitement dans le groupe MPH (69%) que dans le groupe placebo (31%). 3. Meilleur taux de rétention dans le groupe MPH que dans le groupe placebo à partir de la 6 ^{ème} semaine. 4. Pas de différence significative sur les cravings entre les 2 groupes.
---	--	---	---	--	--	--

8. Rezaei 2015 Iran (Téhéran)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 2 groupes : -MPH LP -Placebo	MPH LP : -1 semaine à 18mg / jour (Concerta) -1 semaine à 36mg / jour (Concerta) -8 semaines à 54mg / jour (Concerta) 10 semaines = 70 jours	N=56 Population de 56 patients âgés de 18 à 65 ans répondant aux critères DSM-IV-TR de la dépendance à la méthamphétamine et présentant un résultat urinaire positif à l'inclusion Groupe MPH N=28 Groupe Placebo N=28	Critère principal : - Evolution des cravings pour la méthamphétamine selon échelles visuelles analogiques et ASI - Proportion d'échantillons urinaires positifs à la méthamphétamine Critères secondaires : - Echelles de dépression - Compliance au traitement	1 visite / semaine pour chaque patient - Echelles visuelles analogiques de craving 1x / semaine - ASI uniquement à l'inclusion - Recherche de toxiques urinaires 1x / semaine - Echelles de mesure de la dépression BDI-II 1x / 14 jours - Mesure de la compliance au traitement par comptage hebdomadaire des tablettes consommées	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 39% 1. A la fin de l'étude, présence d'une différence significative entre les 2 groupes sur la proportion d'urines positives à la méthamphétamine : urines du groupe MPH moins susceptibles d'être positives 2. A la fin de l'étude, présence d'une différence significative des mesures de craving qui sont moins élevées dans le groupe MPH. 3. Effet significatif d'une interaction temps x traitement 4. Amélioration des scores de dépression dans le groupe MPH comparé au groupe placebo. 5. Pas de différence de survenue d'effets indésirables entre les 2 groupes.
---	---	--	---	--	--	---

9. Schubiner 2002 USA (Detroit)	ECR Randomisé Double- aveugle Contre Placebo 2 groupes : -MPH LI -Placebo	MPH LI : Titration progressive de MPH en 3 phases : 1. 10mg 3x / jour pendant 2 à 3 jours 2. 20mg 3x / jour pendant 4 à 5 jours 3. 30mg 3x / jour pour le reste de l'étude TCC en groupe 2 séances / semaine orientée sur la prise en charge de la dépendance à la cocaïne + TCC individuelle 1 séance / semaine orientée sur la prise en charge du TDAH 13 semaines dont 1 semaine de mesures avant démarrage de 12 semaines de	N=48 Population de 48 patients âgés de 18 à 55 ans répondant aux critères DSM-IV de dépendance à la cocaïne et du TDAH, présentant un échantillon d'urine positive au métabolite de la cocaïne (benzoylecgonine) et volontaire pour suivre un « traitement intensif » Groupe MPH : N=24 Groupe Placebo N=24 Stratification dans les groupes pour avoir la même proportion d'hommes et de femmes, mais aussi la même proportion de troubles de personnalité antisociale ou	Critères principaux : - Proportion d'échantillons urinaires positifs au métabolite de la cocaïne Critères secondaires : - Evolution des cravings cocaïne - Evolution de la symptomatologie TDAH	3 visites / semaine à la clinique pour chaque patient : lundi-mercredi- vendredi - Distribution des traitements à chaque visite jusqu'à la prochaine (3x / semaine) - Recherche de toxiques urinaires 3x / semaine - ASI 1x / mois - Echelle de craving cocaïne (Tiffany Cocaïne Craving Scale) 1x / semaine - Questionnaires à chaque visite sur les effets indésirables, la compliance au traitement - Bilans sanguins et ECG à	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 58% dans le groupe Placebo et 45% dans le groupe MPH 1. Pas de différence significative au niveau des consommations de cocaïne entre les 2 groupes : même proportion de jours de consommation selon déclaration des patients Le groupe MPH a dépensé moins d'argent dans la cocaïne que le groupe placebo. 2. Pas de différence significative du pourcentage d'échantillons urinaires négatifs entre les groupes (42% groupe placebo vs 50% groupe MPH). Le groupe MPH obtient cependant plus rapidement un échantillon négatif (6 semaines vs 8 semaines pour le groupe placebo). Abstinence moyenne similaire dans l'ensemble entre les 2 groupes (5,17 jours).
---	---	---	--	---	---	--

		traitement actif = 84 jours	borderline dans chaque groupe		l'inclusion puis 1x / mois et à la fin de l'étude - Echelle Beck Depression Inventory (BDI) 1x / semaine - Echelles de symptômes TDAH 1x / mois	
10. Tiihonen 2007 Finlande (Helsinki)	ECR Randomisé Double-aveugle Contre Placebo 3 groupes : -Aripiprazole -MPH LP -Placebo	Groupe aripiprazole : Prise orale d'aripiprazole 15mg / jour Groupe MPH LP: - 1 semaine à 18mg / jour - 1semaine à 36mg / jour - 18 semaines à 54mg / jour Traitement psychosocial avec éléments de TCC, de psycho-éducation, de conseil et de soutien	N=53 Population de 53 patients finlandais âgés de 18 à 65 ans répondant aux critères DSM-IV de la dépendance aux amphétamines ou à la méthamphétamine, présentant un échantillon urinaire positif et déclarant un usage présent et depuis longtemps d'amphétamines ou de méthamphétamines par voie intra-veineuse.	Critère principal : • Proportion d'échantillons urinaires positifs aux amphétamines durant la durée du traitement. Les échantillons manquants étaient considérés comme positifs.	Période initiale de 2 semaines d'observation Puis 1 visite / jour pour chaque patient. - Distribution des traitements 1x / jour et prise du traitement sous contrôle du personnel de la clinique - Recherche de toxiques urinaires 2x / semaine	Pourcentage de patients ayant poursuivi jusqu'à la fin de l'étude : 32% 1. Différence significative de la proportion moyenne d'échantillons urinaires positifs aux amphétamines entre les 3 groupes : 90,7% dans le groupe aripiprazole vs 67,3% dans le groupe MPH vs 82,0% dans le groupe placebo. 2. Pendant la 2 ^{ème} partie de l'étude (les 10 dernières semaines), l'écart entre les groupes s'accroît de façon considérable : 100% dans le groupe aripiprazole vs 46,3% dans le groupe MPH vs

		20 semaines = 140 jours	Groupe aripiprazole N=19 Groupe MPH LP N=17 Groupe Placebo N=17			79,1% dans le groupe placebo. 3. Nombre d'échantillons d'urines positives aux amphétamines significativement inférieur dans le groupe MPH par rapport aux autres groupes. 4. Réduction significative de l'usage intraveineux d'amphétamines dans le groupe MPH après 18 semaines de traitement --> décroissance de l'usage en fonction du temps qui est statistiquement significatif après 18 semaines de MPH, cela suggère que le plein potentiel d'efficacité du traitement pourrait être atteint après les 20 semaines de l'étude. 5. Estimation de la réduction du risque absolu avec mise en place d'un traitement par MPH entre 6 et 33%, et probablement davantage en condition réelles et sur une durée plus longue.
--	--	----------------------------	--	--	--	---

Tableau 1 : Présentation générale des études incluses

III. Facteurs influençant l'efficacité du MPH

Ces résultats hétérogènes amènent à se poser la question des facteurs présents dans les différentes études pouvant influencer l'efficacité du méthylphénidate.

1. Dosages/posologies/galéniques utilisées

La plupart des études utilisent du MPH en forme LP (libération prolongée). Seules 2 études utilisent une forme à libération immédiate.

Pour l'étude de Schubiner(60), réalisée en 2002, il explique que les formes à libération prolongée avaient tout juste été mises sur le marché, il les aurait probablement utilisées s'il avait réalisé son étude quelques années plus tard. Les formes à libération prolongée sont devenues beaucoup plus accessibles durant la dernière décennie. Elles sont privilégiées par la plupart des auteurs en raison notamment du risque plus faible de détournement du médicament.

Les posologies employées sont également très variables entre 54mg / jour et 180mg / jour.

L'étude de Konstenius(52) qui dispense jusqu'à 180mg / jour de MPH est largement au-dessus des posologies utilisées en pratique courante.

Les schémas d'induction du MPH sont relativement semblables avec en général une titration progressive puis un palier à la posologie définie comme étant le maximum par le protocole de l'étude.

Etude, Auteur, Année, Lieu	Posologie maximale de MPH utilisée	Type de galénique de MPH employée	Schéma d'induction du MPH
1. Dürsteler-MacFarland 2013 Suisse (Bâle)	60mg / jour (en 2 prises de MPH LI = 2x30mg)	Libération immédiate	Dose fixe de MPH à libération immédiate sans titration
2. Konstenius 2010 Suède (Stockholm)	72mg / jour	Libération prolongée	Titration de MPH LP de 18mg / jour jusqu'à 72mg / jour sur une période de 10 jours puis dosage fixe à 72mg / jour
3. Konstenius 2013 Suède (Stockholm)	180mg / jour	Libération prolongée	Titration de MPH LP de 18mg / jour à 180mg / jour sur une période de 19 jours (augmentation de +36mg tous les 3 jours)
4. Levin 2005 USA (New-York)	80mg / jour	Libération prolongée	-2 semaines de titration, de 10mg / jour à 40mg / jour -8 semaines de posologie stable jusqu'à 80mg / jour
5. Levin 2006 USA (New-York)	60mg / jour (en 2 prises de MPH LP 40mg +20mg)	Libération prolongée	-2 semaines de titration : induction à 10mg / jour puis augmenté jusqu'à 40mg / jour -Si bonne tolérance : passage à 60mg / jour en 2 prises (40mg matin + 20mg A-M)
6. Ling 2014 USA (Los Angeles + Hawaï)	54mg / jour	Libération prolongée	-1 semaine à 18mg / jour (Concerta) -1 semaine à 36mg / jour (Concerta) -8 semaines à 54mg / jour (Concerta)

7. Miles 2013 Nouvelle-Zélande (Auckland) + Finlande (Helsinki)	54mg / jour	Libération prolongée	-1 semaine à 18mg / jour (Concerta) -1 semaine à 36mg / jour (Concerta) -20 semaines à 54mg / jour (Concerta)
8. Rezaei 2015 Iran (Téhéran)	54mg / jour	Libération prolongée	-1 semaine à 18mg / jour (Concerta) -1 semaine à 36mg / jour (Concerta) -8 semaines à 54mg / jour (Concerta)
9. Schubiner 2002 USA (Detroit)	90mg / jour (en 3 prises de MPH LI = 3x30mg)	Libération immédiate	Titration progressive de MPH en 3 phases : - 10mg 3x / jour pendant 2 à 3 jours - 20mg 3x / jour pendant 4 à 5 jours - 30mg 3x / jour pour le reste de l'étude
10. Tiihonen 2007 Finlande (Helsinki)	54mg / jour	Libération prolongée	-1 semaine à 18mg / jour -1 semaine à 36mg / jour -18 semaines à 54mg / jour

Tableau 2 : posologies, galéniques et schéma d'induction

2. Durée nécessaire de traitement avant efficacité

La durée des études est variable entre 10 et 24 semaines. Dans certaines études, la dispensation de MPH ne se fait pas pendant toute la durée de l'étude.

Il est probable que le MPH ne soit pas efficace à une posologie faible et avant une certaine fenêtre de temps sur un patient présentant une accoutumance importante aux psychostimulants.

Par conséquent, il semble utile de représenter ces différents paramètres et de permettre une vision synthétique, avec la mention de résultats en faveur d'une efficacité et la présence ou l'absence de résultats statistiquement significatifs.

Etude, Auteur, Année, Lieu	Posologie maximale de MPH utilisée	Durée effective de traitement à la posologie maximale	Diminution des consommations plus importante dans le groupe MPH que dans le groupe placebo	Résultats statistiquement significatifs	Evolution des consommations de la substance analysée dans l'étude
1. Dürsteler-MacFarland 2013 Suisse (Bâle)	60mg / jour	84 jours	NON	NON P non publié	Fréquence de consommation semblable dans les 2 groupes Quantités diminuées selon déclaration des patients du groupe MPH
2. Konstenius 2010 Suède (Stockholm)	72mg / jour	74 jours	NON	NON P=0,472	Pas de différence sur les consommations entre les groupes Amélioration des symptômes TDAH dans le groupe MPH
3. Konstenius 2013 Suède (Stockholm)	180mg / jour	149 jours	OUI	OUI P=0,019	Diminution significativement plus importante dans le groupe MPH de la fréquence de consommation, des quantités consommées et des cravings Meilleure poursuite du traitement dans le groupe MPH
4. Levin 2005 USA (New-York)	80mg / jour	56 jours	NON	NON P=0,25	Pas de diminution des consommations, pas de différence entre les groupes

5. Levin 2006 USA (New-York)	60mg / jour	77 jours	NON	NON P=0,69	Pas de différence de consommation entre les groupes. Probabilité de consommer de la cocaïne en baisse avec le temps dans le groupe MPH
6. Ling 2014 USA (Los Angeles + Hawaï)	54mg / jour	56 jours +28 jours placebo	OUI mais seulement à partir de la 14 ^{ème} semaine	OUI mais seulement à partir de la 14 ^{ème} semaine P=0,025	Diminution plus importante des consommations dans le groupe MPH mais résultat non statistiquement significatif avant la 14 ^{ème} semaine de traitement. Diminution plus marquée des consommations dans le groupe de patients à forte consommation.
7. Miles 2013 Nouvelle-Zélande (Auckland) + Finlande (Helsinki)	54mg / jour	140 jours	Très modeste	NON P=0,66	Pas de différence significative entre les 2 groupes. Participation des patients jusqu'à la fin de l'étude nettement plus importante dans le groupe MPH
8. Rezaei 2015 Iran (Téhéran)	54mg / jour	56 jours	OUI mais seulement à partir de la 10 ^{ème} semaine	OUI mais seulement à partir de la 10 ^{ème} semaine P=0,03	Diminution plus importante de la positivité des échantillons urinaires dans le groupe MPH, statistiquement significative à partir de la 10 ^{ème} semaine. Diminution des cravings plus importante dans le groupe MPH.

9. Schubiner 2002 USA (Detroit)	90mg / jour (en 3 prises de MPH LI = 3x30mg)	77 jours	NON	NON P non publié	Pas de différence observée entre les 2 groupes. Diminution légèrement plus importante de l'hyperactivité dans le groupe MPH mais différence non significative.
10. Tiihonen 2007 Finlande (Helsinki)	54mg / jour	126 jours	OUI	OUI P=0,002	Diminution significative de la proportion d'échantillons urinaires positifs dans le groupe MPH par rapport aux 2 autres groupes.

Tableau 3 : Durée de traitement à posologie maximale, présence d'une diminution des consommations plus importante dans le groupe MPH et présence de résultats statistiquement significatifs

IV. Survenue d'effets indésirables

La survenue d'effets indésirables a été mesurée dans toutes les études.

Il ne semble pas que les posologies plus élevées aient provoqué une augmentation de l'occurrence des effets indésirables qui restent du même ordre quelles que soient les posologies.

- L'étude de Dürsteler(56) rapporte une déclaration plus importante d'effets indésirables dans le groupe MPH mais la différence n'est pas significative entre les 2 groupes. Elle permet toutefois de mettre en évidence les effets indésirables les plus fréquents :
 - Troubles du sommeil (20% des patients du groupe MPH contre 6,6% des patients du groupe placebo)
 - Sécheresse buccale (20% des patients du groupe MPH contre 3,3% des patients du groupe placebo)
 - Hyperactivité (16,6% des patients du groupe MPH contre 3,3% des patients du groupe placebo)
 - Perte d'appétit (20% des patients du groupe MPH contre 0% des patients du groupe placebo)
 - Palpitations cardiaques (16,6% des patients du groupe MPH contre 3,3% des patients du groupe placebo)

Dans les premières semaines de son étude, un nombre plus important de patients ont déclaré des effets indésirables dans le groupe MPH que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le surcroît d'effets secondaires déclarés par les patients du groupe MPH a ensuite diminué et atteint le même nombre que ceux déclarés par le groupe placebo à la 7^{ème} semaine.

- L'étude de Konstenius(57) rapporte des effets indésirables légers, réversibles et s'atténuant avec le temps. Dans son étude, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont :
 - Céphalées
 - Nausées
 - Nervosité
 - Perte d'acuité visuelle (chez un seul patient, réversible et amendé avec une baisse de posologie)
- La deuxième étude de Konstenius(52), malgré la mise en place d'une posologie élevée à 180mg / jour de MPH, ne rapporte aucune survenue d'effets indésirables inattendus. Il évoque une absence de différence significative entre les groupes au niveau des constantes (pression artérielle, fréquence cardiaque, variation de poids). La fréquence cardiaque était plus élevée dans le groupe MPH mais sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Céphalées (22% des patients du groupe MPH contre 7,4% des patients du groupe placebo)
- Inconfort digestif (22% des patients du groupe MPH contre 3,7% des patients du groupe placebo)
- Troubles du sommeil (22% des patients du groupe MPH contre 7,4% des patients du groupe placebo)
- Perte d'appétit (25,9% des patients du groupe MPH contre 0% des patients du groupe placebo)
- Humeur dépressive (11% des patients du groupe MPH contre 14,8% des patients du groupe placebo)
- Sueurs (18,5% des patients du groupe MPH contre 3,7% des patients du groupe placebo)

Dans le groupe MPH, certains patients ont nécessité une diminution de la posologie pour cause de :

- Elévation de la pression artérielle (2 patients sur 27, soit 7,4% des patients du groupe MPH)
 - Crampes musculaires (1 patient sur 27, soit 3,7% des patients du groupe MPH)
 - Irritabilité (1 patient sur 27, soit 3,7% des patients du groupe MPH)
- L'étude de Levin(58) ne rapporte pas de différences entre les groupes au niveau de la probabilité de survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue (9% des patients du groupe placebo) et l'augmentation de la sudation (6% des patients du groupe MPH et 9% des patients du groupe bupropion).

3 patients ont été sortis de l'étude pour cause d'effets indésirables :

- 1 patient pour épistaxis (issu du groupe placebo)
 - 1 patient pour fatigue (issu du groupe placebo)
 - 1 patient pour agitation psychomotrice (issu du groupe MPH)
- La deuxième étude de Levin(59) ne rapporte pas de différences entre les groupes au niveau de la probabilité de survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont :
- Céphalées (8% des patients du groupe MPH et 2% des patients du groupe placebo)
 - Inconfort digestif (8% des patients du groupe MPH et 4% des patients du groupe placebo)
 - Diarrhées (2% des patients du groupe MPH et 9% des patients du groupe placebo)
 - Troubles du sommeil (9% des patients du groupe MPH et 2% des patients du groupe placebo).

Il évoque 5 patients dont la posologie a été diminuée, mais ont poursuivi l'étude et le traitement :

- 1 dans le groupe placebo pour sédation
- 4 dans le groupe MPH en raison de rash cutané, insomnie, humeur dépressive et bruxisme.

Il évoque également 2 patients qui ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables :

- 1 patient pour hypertension artérielle (issu du groupe placebo)
 - 1 patient pour insomnie persistante (issu du groupe MPH)
- L'étude de Ling(53) ne rapporte pas de différence dans le nombre ou le type d'effets indésirables retrouvés entre les groupes. Aucun effet secondaire grave n'est survenu. Les effets indésirables les plus fréquents sont :
 - Céphalées
 - Vertiges
 - Troubles du sommeil
 - Nausées
 - Irritabilité
 - Anxiété
- L'étude de Miles(7) ne rapporte aucune différence entre les groupes, à aucun moment de l'étude. Un seul patient issu du groupe placebo a été retiré de l'étude à la suite d'une modification du bilan hépatique.
- L'étude de Rezaei (54) ne rapporte aucune différence entre les groupes au niveau de la fréquence des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont :
 - Céphalées
 - Troubles du sommeil
 - Irritabilité
 - Douleurs musculaires
 - Vertiges
- L'étude de Schubiner(60) évoque un surcroît significatif de troubles du sommeil chez les patients du groupe MPH, mais les patients initialement inclus dans ce

groupe souffraient déjà de troubles du sommeil plus importants par rapport au groupe placebo à l'inclusion. Pendant son étude, 25% des patients du groupe MPH ont nécessité une diminution des posologies, contre 8% des patients assignés au groupe placebo.

Il rapporte également la survenue d'effets indésirables potentiellement graves ayant nécessité une diminution de posologie chez 2 patients issus du groupe MPH :

- Hypertension artérielle majeure
 - Episode de désorientation insomnie et anxiété ayant duré plusieurs heures
-
- L'étude de Tiihonen(55) ne rapporte aucune différence dans la fréquence de survenue d'effets indésirables entre les groupes. Tous les effets indésirables rapportés sont légers et n'ont pas abouti à un changement thérapeutique.

Etude, Auteur, Année, Lieu	Posologie maximale de MPH utilisée	Types d'effets indésirables rapportés pour le MPH: fréquents ou graves	Différences entre les groupes MPH et Placebo
1. Dürsteler-MacFarland 2013 Suisse (Bâle)	60mg / jour MPH LI (en 2 prises de MPH LI = 2x30mg)	Fréquents : - Troubles du sommeil - Sécheresse buccale - Hyperactivité - Perte d'appétit - Palpitations cardiaques	Absence de différence significative entre les 2 groupes malgré un surcroît d'effets indésirables rapportés dans le groupe MPH pendant les 7 premières semaines de l'étude
2. Konstenius 2010 Suède (Stockholm)	72mg / jour MPH LP	Fréquents : - Céphalées - Nausées - Nervosité Grave : perte d'acuité visuelle	Absence de différence significative entre les 2 groupes

3. Konstenius 2013 Suède (Stockholm)	180mg / jour MPH LP	Fréquents : - Céphalées - Inconfort digestif - Troubles du sommeil - Perte d'appétit - Humeur dépressive - Sueurs - Sécheresse buccale Modérés : - élévation de la pression artérielle - Crampes musculaires - Irritabilité	Aucune survenue d'effet indésirable inattendu Pas de différence significative entre les groupes au niveau des constantes vitales
4. Levin 2005 USA (New-York)	80mg / jour MPH LP	Fréquents : sueurs Grave : agitation psychomotrice	Absence de différence significative entre les 2 groupes
5. Levin 2006 USA (New-York)	60mg / jour MPH LP (en 2 prises de MPH LP 40mg +20mg)	Fréquents : - Céphalées - Inconfort digestif - Diarrhée - Troubles du sommeil Moyens : rash cutané, humeur dépressive, bruxisme Graves : insomnie persistante	Absence de différence significative entre les 2 groupes
6. Ling 2014 USA (Los Angeles + Hawaï)	54mg / jour MPH LP	Fréquents : • Céphalées • Vertiges • Troubles du sommeil • Nausées • Irritabilité • Anxiété	Aucune différence entre les groupes. Aucun effet indésirable grave n'est survenu.
7. Miles 2013 Nouvelle-Zélande (Auckland) + Finlande (Helsinki)	54mg / jour MPH LP	Pas de détails sur la fréquence des effets indésirables.	Aucune différence statistique entre les groupes à aucun moment de l'étude.

8. Rezaei 2015 Iran (Téhéran)	54mg / jour MPH LP	Fréquents : • Céphalées • Troubles du sommeil • Irritabilité • Douleurs musculaires • Vertiges	Aucune différence entre les groupes au niveau de la fréquence des effets indésirables
9. Schubiner 2002 USA (Detroit)	90mg / jour MPH LI (en 3 prises de MPH LI = 3x30mg)	Fréquents : • Troubles du sommeil • Tristesse • Anxiété • Perte d'appétit • Euphorie • Nausées Graves : • Hypertension artérielle • Episode de désorientation, insomnie et anxiété	25% des patients du groupe MPH ont nécessité une diminution des posologies, contre 8% des patients assignés au groupe placebo.
10. Tiihonen 2007 Finlande (Helsinki)	54mg / jour MPH LP	Pas de détail sur la fréquence des effets indésirables	Aucune différence dans la fréquence de survenue d'effets indésirables entre les groupes.

Tableau 4 : Effets indésirables

DISCUSSION

1. Généralités

Parmi les 10 études incluses, la majorité ne présente pas de résultats en faveur d'une efficacité du méthylphénidate sur la prise en charge des dépendances aux psychostimulants. En effet, sur le plan de l'efficacité du MPH, mesurée par la proportion d'échantillons urinaires positifs aux substances analysées, 6 études sur les 10 incluses, ne rapportent pas de différence significative entre leur groupe MPH et leur groupe placebo.

Devant ces résultats mitigés et une hétérogénéité considérable des études ayant fait l'objet de ce travail, il est nécessaire de prendre du recul et d'analyser les conditions ainsi que les différents paramètres utilisés dans les études pour déterminer ce qu'il faut en retenir.

2. Forces et faiblesses de cette revue de littérature

Cette revue de littérature présente des forces et des faiblesses.

Tout d'abord, la sélection des articles, notamment leur inclusion ou exclusion, ont été faites selon la méthodologie PRISMA, qui garantit une neutralité et une double-vérification dans le choix des articles étudiés.

Les articles inclus ont tous été publiés dans des revues d'envergure internationale qui sont validées par des experts, ce qui permet d'avoir un bon niveau de fiabilité des données.

Les articles inclus étaient tous des ECR, avec des critères d'inclusion précis et des protocoles de recherche bien établis. Chaque équipe a mis en place plusieurs groupes de patients, dont à chaque fois un groupe contrôle qui a reçu un traitement placebo. Pour augmenter le niveau de preuve, l'existence d'un groupe contrôle est indispensable dans ce type de recherche car cela permet de comparer les résultats entre les groupes de façon objective et de rester sur une intention de traiter.

Toutes les études incluses ont été menées il y a moins de 20 ans. L'étude la plus ancienne est celle de Schubiner(60), réalisée en 2002. Les données sont donc récentes et les protocoles sont facilement reproductibles au sein de notre système de santé actuel.

Ce travail présente également des faiblesses.

La source d'information sur laquelle a été faite la sélection des articles s'est limitée à PubMed. Il s'agit certainement de la plus grande base de données pour la littérature scientifique médicale, mais il existe d'autres sources d'information qui n'ont pas été utilisées pour ce travail. La source d'information a donc été limitée par ce manque d'investissement des autres agrégateurs de recherche.

Cette revue de littérature n'a inclus que des articles rédigés en anglais. Certains travaux potentiellement intéressants, dont les auteurs n'ont pas fait l'effort de traduction vers l'anglais, ont pu ne pas retenir notre attention pour des motifs linguistiques.

A travers l'algorithme de recherche, cette revue ne s'est intéressé qu'aux psychostimulants les plus connus et les plus utilisées (cocaïne, amphétamines et méthamphétamine). Or, il existe une multitude de substances psychoactives émergentes qui pourraient être intégrées dans la classe des psychostimulants. Ce travail n'a pas vocation à être exhaustif en termes de diversité de substances prises en compte. Néanmoins, les résultats mis en évidence dans ce travail seraient probablement reproductibles avec une substance psychostimulante dont les modalités se rapprochent de celles des substances mentionnées.

3. Critère de jugement principal des articles inclus dans ce travail :

Afin de pouvoir comparer les résultats des différentes études, il a été nécessaire de sélectionner un critère de jugement objectif et présent dans toutes les études.

La proportion d'échantillons urinaires positifs a été sélectionnée car c'est une mesure objective de la diminution des consommations (de cocaïne, d'amphétamines ou de méthamphétamine).

En effet, toutes les études incluses utilisent comme critère de jugement le nombre ou la proportion d'échantillons urinaires positifs rapporté au nombre total d'échantillon analysé pour chaque patient. Ce n'est pas toujours le critère principal utilisé dans l'étude. Dans le cadre de cette revue de littérature, l'information a été extraite de chaque article car elle permet de comparer les études sur la base de ce critère objectif. Cependant, le fait que ce ne soit pas le critère principal de toutes les études incluses est un biais dans ce travail.

La proportion d'échantillons urinaires positifs au produit recherché reste non nulle dans toutes les études, mais une diminution de cette proportion pourrait déjà attester d'une efficacité de l'intervention, en l'absence d'un biais de confusion qui pourrait avoir influencé le résultat final et qu'il convient de rechercher.

En effet, la diminution de la proportion d'échantillons urinaires positifs serait en faveur d'une diminution des consommations. Eu égard au caractère chronique et récidivant des troubles addictifs, une abstinence totale dans les échantillons de population étudiés semblerait peu probable. L'absence de diminution de la proportion d'échantillons urinaires positifs, au contraire, pourrait démontrer une intervention inefficace.

En outre, la comparaison de la proportion d'échantillons urinaires positifs d'un groupe MPH avec celle d'un groupe placebo permet de mettre en évidence l'efficacité du MPH sur la probabilité de consommation du produit par les patients, en comparant l'efficacité

avec un groupe contrôle, similaire dans ses caractéristiques et dans les interventions de suivi reçues, avec pour seule différence le traitement médicamenteux.

Par exemple, si la proportion d'urines testées positives à la cocaïne ou aux amphétamines est plus faible dans un groupe MPH que dans un groupe placebo, il est possible que le MPH ait montré son efficacité en diminuant les risques de consommation des patients.

Cependant, il est possible que la mesure de l'efficacité du MPH sur le critère de la proportion des échantillons urinaires positifs apporte un biais supplémentaire. Les analyses urinaires pourraient en effet sous-estimer la diminution des consommations des patients. Par exemple, un patient qui consommait de la cocaïne plusieurs fois par jour et diminue sa consommation à une consommation par jour (ou même à quelques consommations par semaine) aurait toujours des urines positives lors de l'analyse urinaire. Il sera toujours difficile de mesurer une diminution réelle des consommations d'un point de vue objectif.

4. Modalités des différentes études ayant pu influencer l'efficacité du méthylphénidate

L'utilisation de fortes posologies pendant une longue durée semble être la variable la plus importante en termes d'efficacité.

a) Posologies

La plupart des études ayant conclu à une absence d'efficacité du MPH ont utilisé des posologies qui sont habituellement utilisées pour le MPH mais qui pourraient être trop faibles pour les patients ayant une dépendance aux psychostimulants. En effet, la population de patients étudiés fait usage de substances ayant une analogie de structure avec le MPH et un mécanisme d'action sur les mêmes voies de neurotransmission (essentiellement dopaminergiques), il est donc possible que les

patients faisant un usage régulier de psychostimulants aient développé une tolérance aux effets de ces molécules.

Une posologie usuelle de MPH (jusqu'à 1mg/kg/jour) serait potentiellement trop faible pour un patient accoutumé à des consommations plus importantes et par des voies d'administrations plus directes que la voie orale.

La plupart des auteurs évoquent cette problématique et encourage la réalisation d'autres études à des posologies plus élevées.

A cet égard, la deuxième étude de Konstenius(52) est la seule à utiliser une très forte posologie, allant jusqu'à 180mg de MPH par jour. À la suite de la réalisation de sa première étude(57) (qui avait une posologie de MPH à 72mg / jour), l'équipe de Konstenius a souhaité faire un second essai à posologie plus importante, et a pu observer une amélioration importante de l'efficacité du MPH avec ces posologies élevées. L'usage de ces posologies élevées n'a pas pour autant fait augmenter la survenue d'effets indésirables.

b) Durée de traitement

La durée des études semble être un autre facteur important de l'efficacité du MPH.

Les études sur une longue durée ont effectivement de meilleurs résultats au niveau de l'efficacité sur la diminution des consommations des patients. Certains résultats suggèrent clairement une efficacité du MPH corrélée positivement à la durée du traitement.

Par exemple, l'étude de Konstenius(52), réalisée sur 24 semaines, ainsi que l'étude de Tiihonen(55), réalisée sur 20 semaines, retrouvent toutes les deux une diminution significative de la proportion d'échantillons urinaires positifs aux produits recherchés.

L'étude de Miles(7), réalisée sur 22 semaines, ne permet pas de confirmer cette hypothèse car elle ne retrouve aucune différence significative entre les groupes sur le plan des consommations.

Dans 3 études, celle de Rezaei(54), celle de Ling(53) et celle de Tiihonen(55), la différence entre les 2 groupes n'est significative qu'à partir d'une certaine durée, respectivement à partir de la 10^{ème} semaine, de la 14^{ème} et de la 18^{ème} semaine. Il est possible que si les protocoles de recherche avaient duré plus longtemps, la différence entre les groupes se seraient renforcée, à la faveur d'une efficacité différée du MPH. Dans son étude, Tiihonen évoque une pleine efficacité du MPH qui se situerait probablement bien au-delà de 20 semaines. Au vu du caractère chronique et récidivant des dépendances prises en charge, il semble judicieux de voir à long terme.

Dans l'étude de Levin(59), qui n'a pas retrouvé de différence significative au niveau de la proportion d'échantillons urinaires entre les groupes, l'auteur évoque une différence dans la probabilité d'usage de cocaïne avec le temps entre les groupes. Au fil du temps, les patients du groupe MPH ont une probabilité de moins en moins grande de consommer de la cocaïne, alors que ceux du groupe placebo ont une probabilité de plus en plus grande d'en consommer.

De la même manière que dans les études analysées, il est plausible que le MPH ne soit efficace qu'après une certaine durée de traitement à dose efficace.

Dans l'étude de Konstenius(52), l'inclusion des patients requière une période d'abstinence de 2 semaines avant le démarrage du MPH. Il est possible que ce soit également un facteur ayant contribué à l'efficacité du MPH. Il serait intéressant de pouvoir explorer ce paramètre dans d'autres travaux de recherche.

c) Combinaison de paramètres temps et traitement

En imaginant qu'un jour le MPH soit reconnu en tant que traitement adéquat pour la prise en charge des patients dépendants aux psychostimulants, un plafonnement élevé des posologies et une longue durée de traitement pourrait permettre d'augmenter l'efficacité sur la diminution des consommations des patients.

Il serait probablement intéressant de mener d'autres travaux de recherche en modulant les posologies et la durée du traitement entre les groupes afin de confirmer ces hypothèses.

5. Absence d'effets indésirables inattendus

Dans la plupart des études, aucun effet indésirable inattendu n'est survenu.

La plupart des effets indésirables rencontrés sont connus et n'ont pas de conséquence autre qu'un inconfort transitoire du patient (céphalées, sécheresse buccale, diminution de l'appétit).

Les troubles du sommeil sont régulièrement mis en avant et il semble impératif que le MPH soit pris le matin afin de diminuer ces manifestations.

Les quelques effets indésirables graves rapportés par les études incluses se sont tous amendés spontanément après une diminution de posologie ou un arrêt du traitement.

Une surveillance régulière est de mise pour tout patient placé sous traitement psychotrope, y compris le MPH, afin de s'assurer que la balance bénéfice/risque est toujours en faveur d'une poursuite du traitement.

6. Craving

Dans la majorité des études qui ont mesuré les cravings, ces derniers ont diminués au cours de l'étude.

Dans l'étude de Levin(59), les cravings diminuent dans les 2 groupes, suggérant que les autres interventions comme la TCC en individuelle, ont pu avoir une efficacité importante sur cette dimension.

Dans les études de Konstenius(52), Ling(53) et Rezaei(54), les cravings diminuent davantage dans le groupe MPH quand dans le groupe placebo, suggérant une efficacité du MPH sur ce phénomène.

Compte tenu des particularités des mécanismes addictifs des psychostimulants, qui présentent une dépendance à composante psychologique importante et marquée par de forts cravings(61), il s'agit d'une donnée intéressante. Il est avéré que le phénomène de craving, un besoin irréprensible de consommer le produit, jouerait un rôle important dans la survenue de rechute, notamment pour la cocaïne(62). En effet, l'intensité et la précocité des cravings serait corrélé avec le risque de rechute.(63)

Si le MPH permet effectivement de diminuer les cravings, il est possible que ce soit une des raisons de son efficacité dans ces études.

Il serait intéressant de poursuivre les recherches sur ce sujet afin de développer des approches alliant une prise en charge psychologique et médicamenteuse afin de permettre aux patients de mieux gérer leurs cravings et de diminuer les risques de rechute.

7. Modalités de délivrance du méthylphénidate

Dans les études incluses, les modalités de délivrance du traitement varient énormément. Certains protocoles de recherche exigent un passage quotidien de chaque patient dans un centre agréé pour prendre le traitement sur place de façon supervisée, tandis que d'autres organisent une délivrance à la semaine et une prise du traitement gérée par le patient lui-même.

Ces différences d'organisation des études sont à l'origine de variations potentiellement importantes des résultats.

D'une part, les études requérant un passage fréquent et pour une durée prolongée ont souvent de fort taux d'abandon et donc une faible rétention des patients dans leur étude. Par exemple, les études de Tiihonen(55) et de Miles(7) requièrent toutes les deux un passage quotidien des patients à la clinique pour délivrance du traitement sous supervision, il ne restera dans ces études que respectivement 32% et 34,2% des patients inclus encore présents à la fin de l'étude. Cela peut être à l'origine d'un biais dans les résultats de l'étude, étant donné qu'une forte proportion de patients ont quitté chaque bras de l'étude, de façon non corrélée ni avec l'efficacité du traitement ni avec leur motivation mais à la faveur de contrainte matérielle ou organisationnelle.

D'autre part, les études qui choisissent une délivrance du traitement hebdomadaire s'exposent à un mésusage ou à une mauvaise observance du traitement, de façon délibérée ou inconsciente des patients.

Certaines études, pour vérifier l'authenticité des prises de médicament, réalisent un comptage des comprimés effectivement pris par chaque patient, uniquement sur une base déclarative donc peu fiable.

L'étude de Rezaei(54) utilise un logiciel pour vérifier que chaque patient a bien compris les modalités de son traitement. Il semble qu'un tel dispositif serait facilement mis en échec par des patients dont l'objectif serait de détourner ou de mésuser leur traitement.

Dans les études de Levin(58,59), les patients viennent chercher leur traitement 3 fois par semaine, mais une adjonction de 100mg de riboflavine est ajouté au traitement donné aux patients (en double aveugle) afin de pouvoir mesurer l'observance par dosage urinaire.

Malgré les mesures mises en place dans chaque étude, le défaut d'observance ou le détournement du traitement est potentiellement favorisé par une délivrance à échéance de plusieurs jours et a pu être à l'origine de biais dans les résultats.

Selon les populations et les conditions, la réponse la plus adaptée est probablement de trouver une solution intermédiaire afin de favoriser une bonne observance, diminuer les risques de détournement et garantir une facilité d'accès pour tous les patients.

8. Efficacité thérapeutique du MPH sur la réduction de la symptomatologie de TDAH

Dans 5 études sur les 10 incluses dans cette revue, la population cible présente une dépendance aux psychostimulants, mais également un TDAH.

Outre le fait que cette population soit plus vulnérable aux risques de dépendance en général(42), les dépendances aux psychostimulants sont un challenge thérapeutique chez ces patients car il semble être nécessaire de soulager au préalable leurs

symptômes de TDAH pour augmenter les chances de réussite d'un arrêt des consommations de psychostimulants.(38,39)

Pour les 5 études ayant inclus des patients souffrant d'un TDAH, il convient de mesurer l'efficacité du MPH sur l'évolution de leur TDAH sous-jacent.

L'étude de Konstenius(57) ne retrouve aucune différence entre les groupes MPH et placebo en ce qui concerne l'évolution des symptômes de TDAH. Les deux groupes ont cependant montré une diminution significative des symptômes de TDAH entre le début de l'étude et la 12^{ème} semaine.

La deuxième étude de Konstenius(52) retrouve une amélioration significativement meilleure des symptômes de TDAH dans le groupe MPH. Tous les symptômes de TDAH selon l'échelle CAARS:SV diminuent de façon importante, sur la composante attentionnelle ainsi que sur la composante hyperactivité. Dans le groupe MPH, 65% des patients ont diminué leurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité de plus de 30%, il s'agit du critère considéré par l'auteur pour évoquer une amélioration clinique considérable sur le plan du TDAH. Les scores CGI-S ont également diminué de façon significativement supérieure dans le groupe MPH, mais pas dans le groupe placebo.

L'étude de Levin(58) retrouve une diminution importante des symptômes de TDAH dans tous les groupes, mais pas de différence significative entre les groupes. Les groupes présentent des différences non significatives dans les probabilités de réduction de leurs symptômes. En dehors des traitements, Levin met en évidence le fait que le statut professionnel des patients est une variable intéressante : les patients sans emploi ont présenté une diminution de leurs symptômes de TDAH significativement plus importante que ceux ayant un emploi. Par ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence selon le score initial de TDAH de chaque patient, suggérant que la sévérité du TDAH n'aurait pas d'influence sur sa sensibilité au traitement.

La deuxième étude de Levin (59) retrouve à nouveau une diminution importante des symptômes de TDAH dans tous les groupes, mais pas de différence significative entre les groupes. 51% des patients ont bénéficié d'une diminution supérieure à 30% de leur score AARS. 32% des patients ont également une amélioration de leur score CGI. La seule différence significative entre les groupes se trouve sur la diminution plus importante du score TAADDs dans le groupe MPH que dans le groupe placebo durant les 5 dernières semaines de l'étude. L'auteur évoque une interaction entre le traitement et le temps.

L'étude de Schubiner(60) ne retrouve pas de différence significative entre les groupes sur le plan des symptômes d'inattention. Cependant, le groupe MPH présente un nombre marginal moins élevé de symptômes d'hyperactivité, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Tous les patients de l'étude ont eu une amélioration de leurs symptomatologie TDAH. Au niveau des échelles CGI réalisées par les cliniciens, le groupe placebo a eu une diminution de 21%, contre 77% pour le groupe MPH. Le groupe MPH a donc une amélioration significativement meilleure que le groupe placebo ($p=0.0039$). Sur le plan des échelles auto-complétées par les patients, les patients du groupe MPH se sont significativement mieux notés que ceux du groupe placebo.

9. Pratique clinique

La corrélation positive entre la posologie de MPH et la durée du traitement qui émane de certaines études permet de faire des parallèles avec la prescription des traitements utilisés pour les patients dépendants aux opiacés, particulièrement la méthadone.

En effet, la posologie efficace de méthadone n'est pas la même pour chaque patient et il est indispensable de ne pas être trop restreint dans les possibilités de prescription afin de s'adapter à la singularité de chaque patient.

De même, le traitement par méthadone n'est pleinement efficace qu'après une durée prolongée de traitement qui fait suite à une stabilisation de la posologie au niveau adéquat. L'efficacité se traduit là aussi par une diminution des consommations et des

risques encourus par le patient. Dans la plupart des cas, les consommations ne s'arrêtent pas immédiatement mais diminuent progressivement jusqu'à un arrêt complet. Le traitement doit être idéalement maintenu au long cours pour éviter les rechutes précoces.

Dans l'avenir, il est possible d'imaginer une prise en charge des patients dépendants aux psychostimulants qui intégrerait dans certains cas la mise en place de traitements pharmacologiques, comme le méthylphénidate, permettant d'augmenter leurs chances de réussite.

De la même manière que pour la dispensation de la méthadone, l'induction du traitement se ferait en milieu hospitalier ou ambulatoire spécialisé. Puis, la délivrance serait assurée, au départ en centre spécialisé avec des équipes formées à l'addictologie, puis en pharmacie de ville.

Afin de confirmer les hypothèses avancées dans ce travail, notamment sur la question de l'intérêt de posologies plus élevées que les standards habituels ou sur la durée nécessaire avant l'efficacité du traitement, d'autres études semblent nécessaires. La durée de telles études serait idéalement longue, afin de pouvoir observer l'évolution à distance des dépendances aux psychostimulants et leur réponse au traitement.

Dans une perspective de long terme, la meilleure option serait probablement de réaliser une étude de cohorte avec un suivi sur plusieurs années, afin de mieux comprendre l'évolution des patients selon chaque paramètre.

CONCLUSION

Cette revue de la littérature a montré initialement des résultats mitigés. En effet, la majorité des études incluses dans ce travail ne retrouve pas de supériorité lors de l'utilisation du méthylphénidate par rapport au placebo dans la prise en charge des patients dépendants aux psychostimulants.

Cependant, des freins à une efficacité optimale ont pu être mis en évidence. Une durée de traitement étudiée trop courte ainsi que des posologies possiblement trop faibles pour la population de patients concernés ont été évoqués.

Devant des résultats néanmoins encourageants de certaines études, il semble intéressant de mener des recherches plus approfondies.

Les paramètres des études à venir pourraient être déterminés pour être le plus proche possible de l'utilisation qui serait faite et attendue d'un tel traitement : une substitution au long cours afin de limiter au maximum les risques de rechute et favoriser l'abstinence à long terme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Drug Report 2020 [Internet]. United Nations : World Drug Report 2020. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html](http://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html)
2. Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addict Abingdon Engl.* oct 2018;113(10):1905-26.
3. Karila L, Benyamina A. [Addictions]. *Rev Mal Respir.* févr 2019;36(2):233-40.
4. Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2002;26(4):479-88.
5. Manni C, Cipollone G, Pallucchini A, Maremmanni AGI, Perugi G, Maremmanni I. Remarkable Reduction of Cocaine Use in Dual Disorder (Adult Attention Deficit Hyperactive Disorder/Cocaine Use Disorder) Patients Treated with Medications for ADHD. *Int J Environ Res Public Health.* 15 oct 2019;16(20).
6. Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 sept 2013;(9):CD009695.
7. Miles SW, Sheridan J, Russell B, Kydd R, Wheeler A, Walters C, et al. Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addict Abingdon Engl.* juill 2013;108(7):1279-86.
8. Duflo J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addict Abingdon Engl.* janv 2020;115(1):175-83.
9. Karila L, Reynaud M, Aubin H-J, Rolland B, Guardia D, Cottencin O, et al. Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des.* 2011;17(14):1359-68.
10. [drogues.gouv.fr](https://www.drogues.gouv.fr). Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
11. Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest.* oct 2012;122(10):3387-93.
12. Cagniard B, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Zhuang X. The dopamine transporter expression level differentially affects responses to cocaine and amphetamine. *J Neurogenet.* juin 2014;28(1-2):112-21.

13. Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9(3):482-97.
14. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect.* déc 2005;3(1):4-10.
15. Caffino L, Mottarlini F, Zita G, Gawliński D, Gawlińska K, Wydra K, et al. The Impact of Cocaine Exposure in Adolescence: Behavioral Effects and Neuroplastic Mechanisms in Experimental Models. *Br J Pharmacol.* 7 mai 2021;
16. Buchta WC, Riegel AC. Chronic cocaine disrupts mesocortical learning mechanisms. *Brain Res.* 2 déc 2015;1628(Pt A):88-103.
17. Kawa AB, Allain F, Robinson TE, Samaha A-N. The transition to cocaine addiction: the importance of pharmacokinetics for preclinical models. *Psychopharmacology (Berl).* avr 2019;236(4):1145-57.
18. Kalivas PW. Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *Am J Addict.* avr 2007;16(2):71-8.
19. Canales JJ. Stimulant-induced adaptations in neostriatal matrix and striosome systems: transiting from instrumental responding to habitual behavior in drug addiction. *Neurobiol Learn Mem.* mars 2005;83(2):93-103.
20. Rosário BDA, de Nazaré M de FS, Estadella D, Ribeiro DA, Viana M de B. Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. *Rev Neurosci.* 18 déc 2019;31(1):59-75.
21. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol.* nov 2007;64(11):1575-9.
22. Shearer J. The principles of agonist pharmacotherapy for psychostimulant dependence. *Drug Alcohol Rev.* mai 2008;27(3):301-8.
23. Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol.* avr 1996;6(2):243-51.
24. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* déc 2019;34(12):2858-73.
25. Dong Y, Taylor JR, Wolf ME, Shaham Y. Circuit and Synaptic Plasticity Mechanisms of Drug Relapse. *J Neurosci.* 8 nov 2017;37(45):10867-76.
26. Bossert JM, Marchant NJ, Calu DJ, Shaham Y. The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology (Berl).* oct 2013;229(3):453-76.
27. LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am J Addict.* oct 2013;22(5):443-52.

28. O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*. août 2005;162(8):1423-31.
29. Jordan CJ, Cao J, Newman AH, Xi Z-X. Progress in agonist therapy for substance use disorders: Lessons learned from methadone and buprenorphine. *Neuropharmacology*. 1 nov 2019;158:107609.
30. Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus SS. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addict Behav*. sept 2004;29(7):1439-64.
31. Rose JE, Levin ED. Concurrent agonist-antagonist administration for the analysis and treatment of drug dependence. *Pharmacol Biochem Behav*. janv 1992;41(1):219-26.
32. Koehl JL, Zimmerman DE, Bridgeman PJ. Medications for management of opioid use disorder. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 18 juill 2019;76(15):1097-103.
33. Bell J, Strang J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2020;87(1):82-8.
34. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 nov 2012;11:CD000146.
35. Herin DV, Rush CR, Grabowski J. Agonist-like pharmacotherapy for stimulant dependence: preclinical, human laboratory, and clinical studies. *Ann N Y Acad Sci*. févr 2010;1187:76-100.
36. Rush CR, Stoops WW. Agonist replacement therapy for cocaine dependence: a translational review. *Future Med Chem*. févr 2012;4(2):245-65.
37. Haute Autorité de Santé HAS. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1362146/fr/conduite-a-tenir-en-medecine-de-premier-recours-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-susceptible-d-avoir-un-trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite
38. Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman MA, Chokka P. Comorbid attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder: treatment considerations. *Curr Drug Abuse Rev*. sept 2012;5(3):190-8.
39. Carpentier P-J, Levin FR. Pharmacological Treatment of ADHD in Addicted Patients: What Does the Literature Tell Us? *Harv Rev Psychiatry*. avr 2017;25(2):50-64.
40. Jordan CJ, Harvey RC, Baskin BB, Dwoskin LP, Kantak KM. Cocaine-seeking behavior in a genetic model of attention-deficit/hyperactivity disorder following adolescent methylphenidate or atomoxetine treatments. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2014;140:25-32.

41. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance Use among ADHD Adults: Implications of Late Onset and Subthreshold Diagnoses. *Am J Addict*. 2007;16(s1):24-34.
42. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2012;122(1-2):11-9.
43. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. nov 1985;142(11):1259-64.
44. Faraone SV. The Pharmacology of Amphetamine and Methylphenidate: Relevance to the Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Other Psychiatric Comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*. avr 2018;87:255-70.
45. Khantzian EJ, Gawin F, Kleber HD, Riordan CE. Methylphenidate (Ritalin) treatment of cocaine dependence--a preliminary report. *J Subst Abuse Treat*. 1984;1(2):107-12.
46. Schenk JO. The functioning neuronal transporter for dopamine: kinetic mechanisms and effects of amphetamines, cocaine and methylphenidate. *Prog Drug Res Fortschritte Arzneimittelforschung Progres Rech Pharm*. 2002;59:111-31.
47. Pifl C, Drobny H, Reither H, Hornykiewicz O, Singer EA. Mechanism of the dopamine-releasing actions of amphetamine and cocaine: plasmalemmal dopamine transporter versus vesicular monoamine transporter. *Mol Pharmacol*. févr 1995;47(2):368-73.
48. Calipari ES, Ferris MJ, Melchior JR, Bermejo K, Salahpour A, Roberts DCS, et al. Methylphenidate and cocaine self-administration produce distinct dopamine terminal alterations. *Addict Biol*. mars 2014;19(2):145-55.
49. Calipari ES, Ferris MJ, Siciliano CA, Jones SR. Differential influence of dopamine transport rate on the potencies of cocaine, amphetamine, and methylphenidate. *ACS Chem Neurosci*. 21 janv 2015;6(1):155-62.
50. Ashok AH, Mizuno Y, Volkow ND, Howes OD. Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2017;74(5):511-9.
51. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 1 janv 2015;15(157):39-44.
52. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addict Abingdon Engl*. mars 2014;109(3):440-9.

53. Ling W, Chang L, Hillhouse M, Ang A, Striebel J, Jenkins J, et al. Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder. *Addict Abingdon Engl.* sept 2014;109(9):1489-500.
54. Rezaei F, Emami M, Zahed S, Morabbi M-J, Farahzadi M, Akhondzadeh S. Sustained-release methylphenidate in methamphetamine dependence treatment: a double-blind and placebo-controlled trial. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci.* 15 janv 2015;23:2.
55. Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Föhr J, Tuomola P, Kuikanmäki O, Vorma H, et al. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry.* janv 2007;164(1):160-2.
56. Dürsteler-MacFarland KM, Farronato NS, Strasser J, Boss J, Kuntze MF, Petitjean SA, et al. A randomized, controlled, pilot trial of methylphenidate and cognitive-behavioral group therapy for cocaine dependence in heroin prescription. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2013;33(1):104-8.
57. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2010;108(1-2):130-3.
58. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 1 févr 2006;81(2):137-48.
59. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 23 févr 2007;87(1):20-9.
60. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson C-E, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol.* août 2002;10(3):286-94.
61. Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, et al. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry.* avr 2001;58(4):334-41.
62. Rosenberg H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev.* août 2009;29(6):519-34.
63. Heinz AJ, Epstein DH, Schroeder JR, Singleton EG, Heishman SJ, Preston KL. Heroin and cocaine craving and use during treatment: Measurement validation and potential relationships. *J Subst Abuse Treat.* 1 déc 2006;31(4):355-64.

AUTEUR : Nom : TRITSCHLER

Prénom : Vincent

Date de soutenance : 10 juin 2021

Titre de la thèse : Intérêt de la prescription de méthylphénidate dans la prise en charge des dépendances aux psychostimulants (cocaïne, amphétamines et méthamphétamine)

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine - Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie + Addictologie

Mots-clés : psychostimulants, cocaïne, amphétamines, méthamphétamine, méthylphénidate, addiction, dépendance, substitution, abstinence, TDAH, TUS

Résumé :

Introduction : Les dépendances aux psychostimulants sont devenues un grave problème de santé publique avec une prévalence en forte augmentation à travers le monde. S'agissant de pathologies chroniques et récidivantes, leur prise en charge est mise à mal par un fort taux d'échecs et des rechutes à répétition. Cependant, aucun traitement médicamenteux spécifique n'est actuellement approuvé dans cette indication. Le MPH (méthylphénidate), utilisé en France dans le TDAH de l'enfant, pourrait augmenter les chances de succès d'une abstinence. Son utilisation pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique intéressante.

Objectif : Evaluer l'intérêt de la prescription de MPH dans le cadre de la prise en charge des patients présentant une dépendance aux psychostimulants comme la cocaïne, les amphétamines ou la méthamphétamine.

Matériel et méthodes : Une revue de la littérature a été réalisée. La base de données PubMed a été explorée jusqu'en février 2021 avec l'algorithme suivant : (((cocaine dependence) OR (psychostimulant dependence) OR (amphetamin dependence)) AND ((methylphenidate treatment)) OR (methylphenidate substitution))). 10 ECR ont été inclus dans cette recherche. Les ECR inclus évaluent tous l'intérêt et l'efficacité du MPH comme traitement des patients dépendants à des psychostimulants. La présence d'un groupe MPH et d'un groupe placebo dans toutes les études permet d'avoir un niveau de preuve satisfaisant.

Résultats : Cette revue de la littérature a montré initialement des résultats mitigés. 6 études sur les 10 études incluses dans ce travail ne retrouvent pas de supériorité lors de l'utilisation du méthylphénidate par rapport au placebo dans la prise en charge des patients dépendants aux psychostimulants. Cependant, des freins à une efficacité optimale ont pu être mis en évidence. Une durée de traitement étudiée trop courte ainsi que des posologies possiblement trop faibles pour la population de patients concernés ont été évoqués.

Discussion : Devant des résultats néanmoins encourageants de certaines études, il semble intéressant de mener des recherches plus approfondies. Une durée de traitement plus longue et des posologies plus élevées permettraient probablement d'augmenter l'efficacité du MPH dans cette indication.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseeurs : Monsieur le Professeur Renaud JARDRI
Monsieur le Docteur Charles-Edouard NOTRE-DAME

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Hugo SAOUDI