



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Efficacité et place de la coprescription de méthylphénidate et  
d'antipsychotique en psychiatrie : une revue systématique de la  
littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 05/10/2022 à 17h  
au Pôle Formation

**par Clément CARON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Monsieur le Docteur Axel BASTIEN**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Louise CARTON**

## **AVERTISSEMENT**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : Celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	Antipsychotique
ARIP	Aripiprazole
ATC	Système de classification anatomique thérapeutique et chimique
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
BYI-II	<i>Beck Youth Inventory-II</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CES 1	Carboxylestérase 1
CGI	<i>Clinical Global Impression Scale</i>
CI	Intervalle de confiance
CPRS	<i>Conners' Parents' Rating Scale</i>
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CTRS	<i>Conners' Teacher's' Rating Scale</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition</i>
ECR	Essai clinique randomisé
EI	Effet indésirable
FDA	<i>Food &amp; Drug Administration</i>
GIS	<i>Global Improvement Scale</i>
KADS	<i>Kutcher Adolescent Depression Scale</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des Nations Unies
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux
LI	Libération immédiate
LP	Libération prolongée
Moy	Moyenne
MPH	Méthylphénidate
NCBRF	<i>Nisonger Child Behavior Rating Form</i>
NDMC	N-Desmethylclozapine
PO	Per os
RIS	Rispéridone
RoB-2	<i>Risk of Bias Tool</i>
SR	Sex-ratio
SNAP-IV	<i>Swanson, Nolan, and Pelham - Parent Rating Scale</i>
TC	Trouble des conduites
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDC	Trouble disruptif du comportement
TDDE	Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle
TOP	Trouble oppositionnel avec provocation

## Résumé

**Contexte** : Le méthylphénidate (MPH), médicament de première intention en France du Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et les antipsychotiques (AP) sont deux médicaments qui tendent à être de plus en plus co-prescrits. Pourtant, il s'agit de deux traitements avec des mécanismes d'action au premier abord contraires sur le plan dopaminergique. L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des données d'efficacité sur cette association en psychiatrie pour mieux définir sa place en pratique.

**Méthode** : Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur la base de données MedLine avec l'algorithme de mots clés suivant : « *(methylphenidate) AND (neuroleptic OR antipsychotic OR amisulpride OR aripiprazole OR risperidone OR chlorpromazine OR clozapine OR cyamemazine OR flupentixol OR haloperidol OR levomepromazine OR loxapine OR olanzapine OR paliperidone OR pipamperone OR propericiazine OR quetiapine OR sulpiride OR thioridazine OR tiapride OR zuclopenthixol)*. » La période explorée était de la création de la base jusqu'au 29 mai 2022. Les articles contenant des données originales sur l'efficacité de l'association de ces molécules ont été inclus. Le risque de biais des essais cliniques randomisés ont été évalués à partir de la méthode Cochrane RoB-2 (*Risk of Bias Tool*).

**Résultats** : 26 articles ont été inclus, dont 18 concernant des enfants et adolescents et 8 des adultes. Il n'a pas été mis en évidence de données permettant de dire que la co-prescription des deux molécules diminuait l'efficacité l'une de l'autre. En revanche, les études et cas cliniques retrouvaient une efficacité de cette association dans le TDAH avec certaines comorbidités, en particulier les troubles disruptifs du comportement (TDC) et l'agressivité chez l'enfant et l'adolescent. Seule l'association MPH/rispéridone a montré une efficacité supérieure au MPH sur les symptômes du TDC et l'agressivité. Des données retrouvées chez l'adulte évoquaient que cette association puisse être efficace dans le trouble psychotique pour des patients stables souffrant de sédation excessive induite par les AP, mais le niveau de preuve reste faible.

**Conclusion** : La co-prescription de MPH et d'AP pourrait s'avérer utile dans certaines indications. Cependant, l'intérêt de cette association est à mettre en balance avec le risque potentiellement synergique d'effets indésirables. Devant le peu de données disponibles, notamment chez l'adulte, d'autres études sont nécessaires.

## Table des matières

Introduction .....	8
1. État des connaissances.....	8
1.1. Méthylphénidate.....	8
1.1.1. Histoire du méthylphénidate.....	8
1.1.2. Pharmacologie du méthylphénidate.....	10
1.1.3. Indications actuelles du méthylphénidate et règles de prescription .....	12
1.1.4. Sécurité d'emploi et controverses.....	13
1.2. Les antipsychotiques .....	15
1.2.1. Historique des antipsychotiques .....	15
1.2.2. Hétérogénéité des profils pharmacologiques des antipsychotiques et effets indésirables.....	16
1.2.3. Exemples de profils pharmacologiques d'antipsychotiques.....	18
1.2.4. Indications actuelles .....	21
2. L'association méthylphénidate/antipsychotique .....	23
2.1. Données pharmacoépidémiologiques.....	23
2.2. Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.....	24
2.2.1. Origines historiques et symptomatologie du TDAH .....	24
2.2.2. Hypothèses physiopathologiques et étiologiques .....	24
2.2.3. Prévalence et comorbidités .....	25
2.3. Données actuelles de sécurité et d'efficacité de l'association MPH/AP.....	26
2.4. Rationnel et objectif de l'étude .....	27
Matériels et méthode .....	28
Résultats .....	30
1. Sélection des articles .....	30
2. Efficacité de l'association MPH/AP selon les indications chez l'enfant et l'adolescent .....	31
2.1. Présentation générale des articles.....	31
2.2. TDAH sans comorbidité spécifique.....	31
2.3. TDAH comorbide de TDC (dont TC et TOP) et/ou d'agressivité .....	34
2.3.1. Essais cliniques et études observationnelles.....	34
2.3.2. Cas cliniques.....	37
2.4. TDAH comorbide d'un trouble de l'humeur .....	39
2.5. TDAH comorbide d'un trouble schizophrénique.....	41
2.6. Autres troubles psychiatriques .....	42
2.6.1. Étude observationnelle .....	42
2.6.2. Cas cliniques.....	44
3. Efficacité de l'association MPH/AP chez l'adulte .....	54
3.1. Présentation générale des articles.....	54
3.2. Trouble schizophrénique et schizoaffectif .....	54
3.2.1. Essai clinique et étude observationnelle.....	54
3.2.2. Cas cliniques.....	55
3.3. Trouble schizophrénique/schizoaffectif comorbide de TC avec agression.....	56
3.4. Autres troubles psychiatriques .....	57
3.4.1. Étude observationnelle .....	57

3.4.2. Cas clinique .....	58
4. Evaluation qualitative des essais cliniques.....	65
Discussion .....	66
1. Efficacité de la bithérapie chez les enfants et adolescents .....	66
1.1. Généralités.....	66
1.2. TDAH sans comorbidités .....	67
1.3. TDAH comorbide d'un TDC et/ou d'agressivité.....	67
1.4. TDAH et trouble de l'humeur .....	68
1.5. TDAH et schizophrénie.....	69
1.6. TDAH et autres comorbidités .....	69
1.7. Autres .....	70
2. Efficacité de la bithérapie chez l'adulte .....	71
2.1. Généralités.....	71
2.2. Trouble schizophrénique et schizoaffectif .....	71
2.3. TDAH + comorbidités psychiatriques et addictives .....	72
2.4. Autre.....	72
3. Interaction MPH/AP sur l'efficacité.....	73
4. Données de sécurité.....	75
5. Place de l'association MPH/AP en psychiatrie .....	77
6. Limites.....	79
Conclusion.....	80
Bibliographie.....	82

# Introduction

## 1. État des connaissances

### 1.1. Méthylphénidate

#### 1.1.1. Histoire du méthylphénidate

Le méthylphénidate (MPH) est une molécule appartenant à la classe des psychostimulants (N06B) selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) utilisé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Si le MPH est aujourd'hui un traitement de première intention dans le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) de l'enfant et de l'adulte, et que sa prescription est mieux reconnue dans ce cadre, cela n'a pas toujours été le cas (2). Cette molécule a été synthétisée par Leandro Panizzon en 1944 (3). A l'aube de son développement, le méthylphénidate a en premier lieu été utilisé par la femme de Leandro Panizzon, Marguerite dite « Rita » afin d'améliorer ses performances sportives au tennis (4). Surnom qui, plus tard, inspirera le nom commercial du MPH, Ritalin® dont la commercialisation par la compagnie pharmaceutique suisse Ciba-Geigy démarrera en 1954 (3).

Au cours des premières années suivant sa commercialisation, le MPH a été proposé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) comme traitement médicamenteux pour de nombreuses et diverses problématiques de santé, pouvant parfois dépasser le cadre de la psychiatrie : antidote de certains comas induits par des médicaments comme les barbituriques (4), troubles dépressifs, asthénie chronique, léthargie, troubles du comportement chez les personnes atteintes de démence sénile, ou encore troubles psychotiques associés à un syndrome dépressif et la narcolepsie (5).

Le MPH a mis plusieurs années avant d'être indiqué dans le traitement du TDAH chez l'enfant. L'essor de la prescription du MPH dans cette indication est intrinsèquement

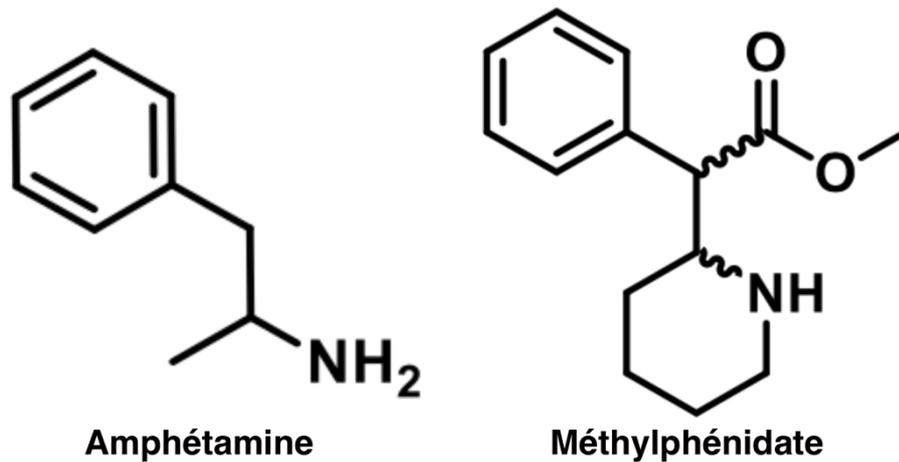
liée à la reconnaissance progressive du TDAH en tant que trouble et une meilleure connaissance de celui-ci au cours du XXI<sup>ème</sup> siècle (6). Dès 1961, la *Food and Drug Administration (FDA)* américaine autorise l'usage du MPH en pédopsychiatrie (7). Quelques années plus tard, en 1963, les pédiatres Conner et Eisenberg montrent dans l'un des premiers essais cliniques méthodologiquement bien contrôlé que le MPH améliore significativement le comportement quotidien d'enfants souffrant de déficit d'attention, faisant écho aux observations de Charles Bradley qui avait remarqué l'effet paradoxal d'une amphétamine qui « calmait » les enfants déficients intellectuels souffrant d'hyperactivité (6,7).

En parallèle, dans les années 70 à 80, le MPH fut également utilisé en recherche pour des tests de provocation orale chez des sujets atteints de schizophrénie (8,9). Ces tests de provocation consistaient à injecter en par voie intraveineuse du MPH à posologie de 0,5 mg/kg puis à évaluer l'évolution de la symptomatologie psychotique dans les heures suivant l'injection. L'objectif de ces tests était de déterminer si la réponse au MPH était un bon facteur prédictif de rechute à l'arrêt des antipsychotiques (AP) dans cette population (9).

Il faudra attendre 1977 pour voir publiés les résultats du premier suivi de cohorte d'enfants souffrant de TDAH traités par MPH et montrant l'intérêt clinique de cette molécule (7,10). Entre temps, le MPH a été inscrit par l'Organisation des Nations Unies (ONU) en 1971 au tableau II de la convention sur les substances psychotropes. Ce tableau II qualifie les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne (11). Il est qualifié depuis lors comme stupéfiant en France. Par la suite, de nombreux essais cliniques viendront confirmer l'intérêt du MPH dans le TDAH de l'enfant et il est désormais considéré comme le traitement médicamenteux de première intention dans ce trouble

(2,7).

### 1.1.2. Pharmacologie du méthylphénidate



*Figure 1 - Structures moléculaires des amphétamines et du méthylphénidate*

Le MPH a une action stimulante sur le système nerveux central (12). Sur le plan pharmacodynamique, il augmente la concentration extracellulaire de dopamine et de noradrénaline de façon progressive, en diminuant leur recapture par l'inhibition des transporteurs de la dopamine (DAT) et de la noradrénaline (NET) (12) (fig. 2). Par ailleurs, des données expérimentales ont montré que le MPH avait des spécificités régionales dans l'inhibition de la recapture de la dopamine, particulièrement au niveau du cortex préfrontal, des régions limbiques et du striatum (13). Bien qu'il partage des éléments structurels sur le plan moléculaire (Fig 1.), son mécanisme d'action diffère de celui des amphétamines à des doses thérapeutiques (14). Contrairement aux amphétamines, il n'inhibe pas le transporteur vésiculaire (*vesicular monoamine transporter 2* soit VMAT2), n'entraînant donc pas d'augmentation délétère de la concentration cytoplasmique extravésiculaire de dopamine et de noradrénaline (13). Dans une moindre mesure, le

MPH influence également le système sérotoninergique via un agonisme 5-HT1A (15).

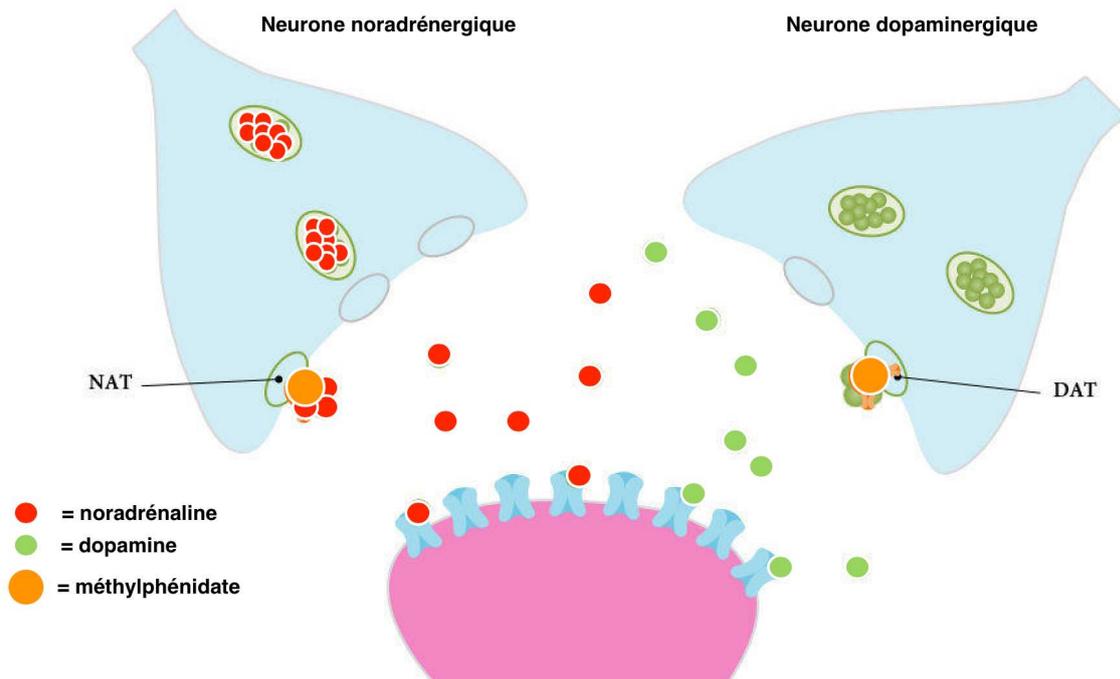


Figure 2 - Mécanisme d'action du méthylphénidate (16,17)

*Le MPH bloque de façon non compétitive la recapture de la dopamine et de la noradrénaline par l'inhibition des transporteurs DAT et NAT, augmentant ainsi la concentration intrasynaptique de dopamine et de noradrénaline*

Sur le plan pharmacocinétique, la biodisponibilité absolue chez l'humain après une administration par voie orale est d'environ 0,11-0,53, indiquant qu'il existe une élimination pré-systémique de la molécule (6). Pour le MPH sous forme de libération immédiate (LI), le pic de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) est lui atteint après environ 2h et la demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) est également d'environ 2h (6). Aussi, ces paramètres pharmacocinétiques ne diffèrent pas significativement entre les enfants/adolescents et les adultes (18). De plus la prise d'un repas ne semble pas modifier ces paramètres de façon substantielle bien que l'absorption puisse être légèrement accélérée ou diminuée selon la teneur en lipide de celui-ci (6).

Concernant sa métabolisation et son élimination, le MPH passe principalement par la voie de la carboxylesterase 1A1 (CES 1), pour former par de-esterification de l'acide ritalinique, pour 60 à 80% de la dose ingérée (6). L'acide ritalinique, métabolite inactif du

MPH, est ensuite excrété par voie urinaire sans autre transformation (6).

La relative courte durée d'action du MPH, et la nécessité de devoir administrer plusieurs prises par jour pour couvrir chez l'enfant les besoins thérapeutiques sur une journée d'école complète ont posé un nouveau challenge aux praticiens (19). C'est principalement pour cette raison que des formes de MPH à libération modifiée ont vu le jour avec des proportions de forme à libération immédiate et libération prolongée (LP) différentes selon les spécialités (19). Parmi les spécialités disponibles en France on peut notamment citer la RITALINE LP®, le MEDIKINET® (50% LI, 50% LP pour les deux spécialités), le QUASYM® (30% LI, 70% LP), ou encore le CONCERTA® (22% LI, 78% LP) (20). Il est à noter qu'en France, le CONCERTA® possède un équivalent générique produit par les laboratoires MYLAN (21).

### **1.1.3. Indications actuelles du méthylphénidate et règles de prescription**

Le MPH dispose en France d'une AMM dans le TDAH de l'enfant de plus de 6 ans depuis juillet 1995, et depuis avril 2021, en initiation chez l'adulte pour une seule des spécialités disponibles en France, la RITALINE LP® (7,22). La RITALINE® en LI possède de plus une indication en deuxième ligne dans la narcolepsie, après échec du traitement par modafinil, depuis 1999 chez l'enfant comme chez l'adulte (23).

Si le MPH possède une autorisation des autorités de santé dans ces deux seules indications, des cas d'utilisation hors AMM ont été rapportés au cours des dernières années : traitement de la léthargie chez des patients atteints de cancer, bégaiement, addiction à la cocaïne et/ou aux méthamphétamines, troubles dépressifs sévères, asthénie séquellaire à un traumatisme crânien, voire dans la maladie de Parkinson (6,24).

On peut toutefois rappeler que le MPH est soumis à des règles de prescription

strictes inhérentes à son statut de stupéfiant, et qu'il ne doit être envisagé chez l'enfant qu'après l'absence d'efficacité des mesures psychologiques, éducatives, et sociales (22). De plus il est également à noter que le MPH avait reçu une première AMM en France pour le traitement de la psychasthénie et des troubles hyperkinétiques de l'enfant entre 1975 et 1986 avant d'être retirée (7).

Depuis le 13 septembre 2021, l'ANSM a modifié les règles de prescription du MPH et la prescription initiale annuelle peut désormais être réalisée par un psychiatre, neurologue ou pédiatre exerçant à l'hôpital ou en ville (25). Le renouvellement de cette prescription est par ailleurs possible pour tout médecin pendant cet intervalle d'un an. Comme tout stupéfiant, sa prescription doit se faire en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée, et celle-ci est limitée à 28 jours pour le MPH (25).

#### **1.1.4. Sécurité d'emploi et controverses**

Une méta-analyse comparant le MPH à d'autres médicaments utilisés dans le traitement du TDAH (amphétamines, atomoxetine, bupropion, clonidine, guanfacine, modafinil) montrait un profil de sécurité et d'efficacité favorables chez l'enfant et l'adulte (26). L'insomnie et la perte d'appétit sont les effets indésirables (EI) retrouvés le plus fréquemment, et d'autres EI comme la nervosité et les céphalées sont rapportés comme ayant une fréquence de survenue dépassant les 10% d'après la monographie française (27–29). En dehors des EI mentionnés précédemment, d'autres de survenue moins fréquente nécessitent une surveillance particulière, notamment en raison de leur gravité potentielle : les risques d'ordre neuropsychiatriques (labilité émotionnelle, agressivité, anxiété, risque de virage maniaque, de survenue ou d'aggravation de trouble psychiatrique), cardiovasculaires (risque d'arythmie, de palpitation et de tachycardie), cérébrovasculaires et le risque de retentissement sur la croissance pondérale chez les

enfants (30).

L'usage du MPH a été et reste encore sujet à controverses, tant en France qu'aux Etats-Unis (7). Au-delà de la remise en question de la validité de l'existence du TDAH portée par certains courants issus de la sociologie et de la psychologie analytique, des théories conspirationnistes autour de l'industrie pharmaceutique, et des considérations éthiques à prendre en compte concernant l'emploi de psychotropes chez les enfants, des interrogations demeurent autour de l'utilisation du MPH, notamment sur le long terme (7,31).

De par sa structure moléculaire se rapprochant des amphétamines, le risque de développer un trouble de l'usage avec pharmacodépendance au cours d'un usage prolongé a longtemps été sujet à polémique (31). Dans une étude de cohorte basée sur des registres nationaux publiée par Chang et al. en 2013, il n'était pas retrouvé de fréquence augmentée de trouble de l'usage chez les patients atteints de TDAH traités par psychostimulants (32). A l'inverse, il était même retrouvé un risque significativement moins élevé de développer un trouble de l'usage chez les patients sous psychostimulant jusqu'à 4 ans après l'arrêt des psychostimulants. Il était également retrouvé que plus la prescription avait duré dans le temps, moins la fréquence de trouble de l'usage était élevée (32).

Si le risque de pharmacodépendance semble moins important que pour d'autres molécules utilisées en psychiatrie, son usage détourné à visée de dopage cognitif est un sujet préoccupant, car le MPH, comme tout médicament, peut provoquer des effets indésirables parfois grave, ce pourquoi une supervision médicale est nécessaire (31). Des études réalisées dans plusieurs pays de différents continents mettent en avant l'utilisation non-médicalisée de psychostimulants, MPH compris, afin de booster les résultats académiques en particulier chez les étudiants en université en période

d'examen, avec des prévalence variant selon les lieux et les cursus scolaires pouvant monter jusqu'à 35% (33–36).

## **1.2. Les antipsychotiques**

### **1.2.1. Historique des antipsychotiques**

Les antipsychotiques (AP), encore appelés neuroleptiques, forment une classe thérapeutique particulièrement hétérogène, regroupés par l'OMS dans la classe N05A du système ATC (1). Le développement de cette classe médicamenteuse a suivi un parcours long et sinueux, dont les premiers pas sont issus de découvertes fortuites et d'observations sur des médicaments développés à d'autres fins (37).

Les phénothiazines, un des grands groupes d'AP, ont d'abord été développés dans l'industrie textile, vers la deuxième partie du XIXème siècle, à la recherche de nouveaux pigments de teinture, dont le bleu de méthylène qui est un dérivé de phénothiazine (37). Au cours de la première partie du XXème siècle, ce sont principalement pour leurs qualités antiparasitaires et antihistaminiques que les dérivés de la phénothiazine ont été explorés (37,38). La chlorpromazine, cheffe de file des phénothiazines et molécule pionnière de la classe des AP, a été développée en 1950 (38). Elle fut introduite dans le monde médical par H. Laborit et P. Huguenard pour ses propriétés anesthésiques, dans l'élaboration d'un « cocktail lytique » visant à relaxer et calmer les patients devant subir une intervention chirurgicale (38,39). Les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie portant sur la chlorpromazine retrouvèrent une activité pharmacologique large avec des propriétés antipyrétiques, anticonvulsivantes, adrénolytiques, antiémétiques et anti-fibrillatoires (38). C'est par ailleurs pour son champ d'action pharmacologique large que la chlorpromazine sera commercialisée sous le nom de Largactil® en France à partir de 1952 (38). Le premier cas rapporté d'un patient souffrant d'un trouble psychiatrique traité par chlorpromazine remonte à 1952, en

l'occurrence un épisode maniaque (40).

Devant les propriétés calmantes et antipsychotiques observées chez les patients atteints de psychoses, Delay proposera le terme neuroleptique pour définir la classe médicamenteuse de la chlorpromazine en 1952 (38). Devant le succès retentissant de la chlorpromazine dans le traitement des troubles psychotiques, de nombreuses molécules dérivées des phénotiazines ont été synthétisées et testées au cours des années 60-70. En 1990, il était retrouvé pas moins de 40 médicaments AP dont la loxapine et l'halopéridol (37). Les effets indésirables extrapyramidaux décrits dès 1954 de cette classe médicamenteuse ont par ailleurs été longtemps un marqueur de l'efficacité du traitement (37).

C'est avec la clozapine et son introduction définitive en tant qu'AP sur le marché nord-américain en 1990 que la notion d'AP dit « atypique » a vu le jour. En effet, a contrario des AP jusqu'alors utilisés, la clozapine fut décrite comme un AP non pourvoyeuse d'effet extra-pyramidaux et ayant également des effets sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (37). Le succès de la clozapine a rapidement amené à la recherche et au développement de nombreux autres médicaments AP dits « atypiques » dont la rispéridone (RIS), l'olanzapine ou encore la quétiapine dans les années 90 (37).

### **1.2.2. Hétérogénéité des profils pharmacologiques des antipsychotiques et effets indésirables**

Le dénominateur commun entre les différents AP est leur action antagoniste sur le récepteur dopaminergique D<sub>2</sub>, et la modalité selon laquelle ce blocage peut varier selon la molécule utilisée (Fig. 3)(13). Si l'importance de ce blocage dopaminergique avait pu être remis en question avec l'hypothèse sérotoninergique de l'effet des AP dits « atypiques », il est maintenant de nouveau admis que ces AP « atypiques » portent également cette action antagoniste sur le récepteur D<sub>2</sub> (13). Devant l'hétérogénéité de

cette classe médicamenteuse qui va bien au-delà de la dichotomie entre les AP de première et de deuxième génération, les distinctions entre « neuroleptiques » et « antipsychotiques » ou « typique » et atypique » semblent maintenant désuètes pour certains auteurs. En effet, au sein même de ces AP de première et de deuxième génération il existe une hétérogénéité des profils pharmacodynamiques que ce soit sur le système dopaminergique ou sur les autres systèmes de neurotransmission, notamment sérotoninergique (13).

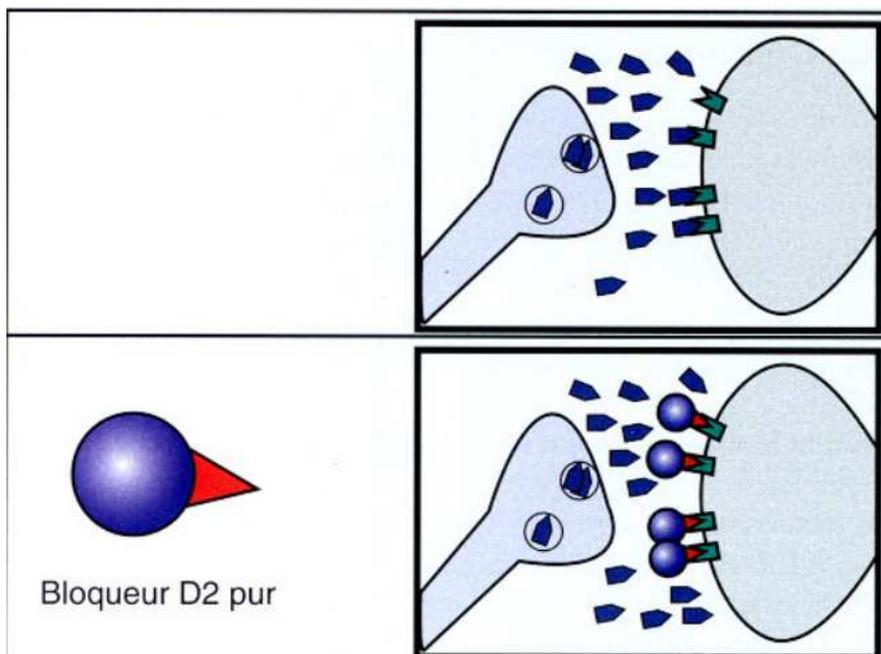


Figure 3 - Mode d'action d'un antagoniste D2 pur (41)

*Dans l'image 1 on observe une synapse dopaminergique où la dopamine intrasynaptique peut se fixer sur les récepteurs D2 (verts) et ainsi activer le neurone post-synaptique.*

*Dans l'image 2, les récepteurs D2 sont occupés par la molécule « Bloqueur D2 pur » avec une activité antagoniste qui symbolise un AP ayant ce profil pharmacologique. La dopamine intrasynaptique ne peut pas activer le neurone post-synaptique.*

Bien qu'il soit admis qu'il n'existe qu'une seule grande famille hétérogène d'AP et que leurs profils pharmacodynamiques sont propres à chaque molécule ; il est possible de les classer en plusieurs grands groupes en fonction de la molécule dont ils sont

dérivés. Les principaux groupes sont les :

- Phénothiazines (chlorpromazine, thioridazine, fluphénazine, autres...) (42)
- Butyrophénones (halopéridol, dropéridol, autres...) (43)
- Benzamides (sulpiride, amisulpiride, tiapride, autres...) (44)
- Diazépines/Oxazépines (clozapine, olanzapine, quetiapine, loxapine, autres...) (13)
- Thioxanthènes (flupenthixol, zuclopenthixol, autres...) (45)
- Benzisoxazoles/benzisothiazoles (RIS, palipéridone, autres...) (46)
- Quinolinones (aripiprazole, autres...) (47)
- Autres

Même si chaque molécule possède un profil pharmacologique et une balance bénéfice risque différents, certains EI se retrouvent plus souvent chez les AP de première génération et d'autres chez les AP de seconde génération (13). Les EI les plus fréquemment associés aux AP sont moteurs (principalement pour les AP de première génération dont les effets extrapyramidaux et dyskinésies tardives) et métaboliques (impliquant plus les AP de seconde génération : dyslipidémie, prise de poids, diabète). On retrouve également des gynécomasties avec ou sans galactorrhée, des troubles de la repolarisation, et syndrome malin des neuroleptiques (rare mais grave) (13).

### **1.2.3. Exemples de profils pharmacologiques d'antipsychotiques**

Pour illustrer cette hétérogénéité des profils pharmacologiques, certains AP ont été choisis à titre d'exemple : la chlorpromazine, molécule pionnière des AP (38) ; la clozapine, premier AP à permettre de dissocier l'efficacité clinique et les effets

extrapyramidaux, et restant à ce jour un des AP les plus efficaces disponible sur le marché (48) ; la RIS, fréquemment utilisée en psychiatrie notamment chez l'enfant et l'aripiprazole (ARIP) pour sa qualité d'agoniste partiel en D2.

- La chlorpromazine

La chlorpromazine, au-delà d'une action antagoniste et d'une haute affinité pour le récepteur dopaminergique D2, une action antagoniste et une forte affinité pour les récepteurs adrénergique  $\alpha_{1A}$  et  $\alpha_{1B}$ , une action anticholinergique via le récepteur M1 et une action ainsi qu'une action antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5HT<sub>2A</sub> in vitro (13,38). L'action antagoniste sur le système sérotoninergique ne serait pas nécessairement retrouvée in vivo à priori (38).

- La clozapine

La clozapine est l'un des meilleurs exemples pour illustrer la multiplicité des systèmes de neurotransmission pouvant être modifiés par un AP (48). Si la plupart de ses métabolites sont inactifs, la clozapine se métabolise également en N-Desmethylozapine (NDMC), un métabolite actif qui peut représenter jusqu'à 10 à 90% de la dose circulante de clozapine (48). Concernant le système dopaminergique, l'affinité de la clozapine et de son métabolite pour le récepteur D2 est faible, cependant la clozapine a une bonne affinité avec le récepteur D4, et la NDMC avec le récepteur D1 (48). La clozapine et/ou la NDMC possèdent une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, notamment le 5-HT<sub>2A</sub>(48). D'autres systèmes de neurotransmission sont également impliqués comme le système histaminergique, avec une forte affinité des deux molécules pour le récepteur H1, cholinergique avec en particulier une forte affinité de la NDMC pour le récepteur M1 et noradrénergique avec une forte affinité de la clozapine pour  $\alpha_{1A}$  et  $\alpha_{1B}$  (48). Au-delà de la modulation de certains récepteurs, la clozapine et la NDMC agissent également sur le système glutamatergique et

## GABAergique (48).

- La rispéridone

La RIS est le seul AP dit de seconde génération à être autorisé dans les troubles des conduites (TC) avec agressivité persistante en population pédiatrique (à partir de 5 ans), notamment pour les enfants souffrant d'un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou d'un retard mental (49). La RIS a également un métabolite actif le 9-hydroxy-rispéridone (ou palipéridone), dont l'efficacité est considérée comme équipotente à la molécule mère (46). Leurs profils pharmacologiques sont par ailleurs très similaires. Ils possèdent une affinité très forte pour le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2A</sub> avec une activité agoniste inverse, et modérément forte pour les récepteurs D2, H1,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  (46). Il est par ailleurs retrouvé dans des études in vitro une affinité 10 à 20 fois plus forte pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> que pour le récepteur D2 (46). Une autre particularité non négligeable est que la RIS comme son métabolite n'ont aucune affinité avec les récepteurs muscariniques et ne produisent donc pas d'effet anticholinergique (46).

- L'aripiprazole

L'aripiprazole (ARIP) est le seul AP à avoir une AMM en France chez l'adolescent pour la schizophrénie à partir de 15 ans et pour le trouble bipolaire, en cas d'accès maniaque, à partir de 13 ans (50). Il a également de nombreuses autres indications en pédiatrie aux Etats-Unis (47). Sa grande particularité sur le plan pharmacologique est d'être le premier AP à avoir une activité agoniste partielle sur le récepteur D2 (47). Par ailleurs, cette activité d'agoniste partiel se retrouve également pour les récepteurs D3, 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. L'ARIP possède une affinité forte pour les récepteurs D2, D3, 5-HT<sub>1A</sub>,

5HT2A, 5-HT2B, 5-HT7, 5-HT2C,  $\alpha$ 1a et H1(47).

#### **1.2.4. Indications actuelles**

Si l'indication première et historique des AP sont bien les troubles psychotiques, ils ont désormais un usage bien plus large dans le champ médical. Désormais, de nombreuses indications ont été approuvées (AMM ou FDA) pour les AP.

Parmi les différents AP commercialisés en France, la HAS a donné l'AMM chez l'adulte dans les indications suivantes en psychiatrie (49–69) :

- Les états psychotiques aigus et chroniques, notamment la schizophrénie résistante et la psychose survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson pour la clozapine
- Les troubles bipolaires (accès maniaques, épisodes dépressifs et en prévention de rechute)
- Le syndrome de Gilles de la Tourette (halopéridol, pimozide)
- L'agressivité persistante chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (RIS)
- Les états d'agitation et d'agressivité au cours d'état psychotique
- En symptomatique pour l'anxiété résistante aux thérapeutiques habituelles
- En association avec un antidépresseur dans certaines formes d'épisodes dépressifs caractérisés (cyamémazine, levopromemazine)

Hors champs de la psychiatrie, la chlorpromazine a l'AMM pour la préparation à l'anesthésie, l'halopéridol pour les vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques, et l'halopéridol, le tiapride, et le pimozide pour les chorées, notamment

dans la maladie de Huntington.

Chez l'enfant, les molécules et indications ayant une AMM sont moins nombreuses et sont souvent associées à un âge minimal d'utilisation (49,50,55–57,59,60,63,67) :

- Troubles graves du comportement avec agitation ± agressivité dès 3 ans
- Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques (halopéridol, pimozide et sulpiride)
- Trouble des conduites (TC) avec agressivité persistante chez les enfants de plus de 5 ans et adolescents souffrant de retard mental ou de fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne (RIS)
- Trouble schizophrénique chez les plus de 15 ans (ARIP)
- Accès maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire pour les plus de 13 ans (ARIP)
- Syndrome de Gilles de la Tourette (halopéridol, tiapride et pimozide)
- Chorées (halopéridol, pimozide)

De plus, l'usage des AP de première et deuxième génération fait également souvent l'objet de prescription hors AMM, pouvant atteindre 15 à 61 % des prescriptions d'AP chez l'adulte selon les études de pharmacoépidémiologie (70). Parmi ces indications hors AMM, on retrouve notamment certains troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des troubles du sommeil, des troubles graves de la personnalité type borderline, des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles de stress post traumatiques ou encore des troubles de l'usage de substances chez l'adulte. Plus encore, chez les enfants, ce taux d'usage hors AMM peut atteindre 36 à 92,2 % (70). Les prescriptions hors AMM rapportées chez l'enfant et l'adolescent sont notamment le TDAH, les troubles disruptifs

du comportement (TDC) (dont les TC et les TOP), les troubles envahissements du comportement, ainsi que les troubles anxieux et troubles de l'humeur (70).

## **2. L'association méthylphénidate/antipsychotique**

### **2.1. Données pharmacoépidémiologiques**

Plusieurs travaux récents de pharmacoépidémiologie suggèrent que la fréquence de la coprescription de MPH et d'AP tend vers la hausse (71–75). Dans un article publié en 2015 portant sur la population pédiatrique en Irlande, il était retrouvé une hausse progressive et constante des mineurs sous psychostimulants recevant également un AP sur la décennie écoulée (2005 à 2015) (72). Dans le même sens, dans une étude de cohorte de 67,595 patients diagnostiqués avec un TDAH et traités par MPH dans l'enfance et l'adolescence, il était retrouvé qu'en moyenne 2% des patients pouvaient avoir une coprescription MPH/AP dès la première année de traitement (74). De plus, à 9 ans de suivi, 6% des patients bénéficiaient ou avait bénéficié d'une bithérapie MPH/AP au cours de leur suivi (74). Dans cette même étude, il était retrouvé que les AP les plus souvent retrouvés en association avec le MPH étaient la RIS (71,6%), la pipampérone (14,8%) et le tiapride (7,6%). Cependant, cette étude ayant été réalisée uniquement à partir de données allemandes, il est possible que les AP utilisés dans l'association MPH/AP diffèrent en fonction du pays considéré (74).

L'augmentation en fréquence de cette coprescription MPH/AP au cours des années pourrait être mise en lien avec la reconnaissance croissante du TDAH ainsi qu'à l'existence de consensus internationaux sur le TDAH comorbide de TDC dans lesquelles cette association peut être recommandée en 2<sup>ème</sup> voire 3<sup>ème</sup> ligne chez l'enfant et l'adolescent (76–79). Afin de mieux appréhender la place clinique de cette association

médicamenteuse, nous aborderons dans la partie suivante le TDAH et ses comorbidités.

## **2.2. Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité**

### **2.2.1. Origines historiques et symptomatologie du TDAH**

Les premières descriptions cliniques d'un trouble pouvant s'apparenter au TDAH tel qu'on peut le retrouver dans l'ouvrage de référence *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* (DSM-5) remontent à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle, par un médecin écossais du nom d'Alexander Crichton (3,80). Après plus d'un siècle d'oubli, des cas cliniques publiés par George Frederic Still en 1902 dans le *Lancet* ont relancé le débat sur cette entité nosographique (3,81). C'est ainsi que se sont succédés au cours du XX<sup>ème</sup> siècle l'« *Hyperkinetic disease of infancy* » en 1932, et l'« *Hyperkinetic reaction of childhood* » en 1968 dans le DSM-II. C'est en 1980, dans le DSM-III, que le TDAH est pour la première fois décrit sous cette dénomination, et les critères diagnostiques ont été progressivement modifiés pour être ceux que l'on retrouve dans la version actuelle du DSM (3).

Le TDAH est décrit dans le DSM-5 comme un trouble neurodéveloppemental associant deux groupes de symptômes dont l'intensité et les manifestations varient : le déficit de l'attention et l'hyperactivité motrice/impulsivité (82). Le TDAH peut ainsi revêtir 3 présentations, autrefois appelées sous-types : inattentive, hyperactive/impulsive et combinée (83). D'autres signes cliniques, plus particulièrement les troubles dysexécutifs et la dysrégulation émotionnelle, peuvent entrer en jeu chez les patients souffrant de TDAH bien qu'ils ne fassent pas partie des critères diagnostics (84).

### **2.2.2. Hypothèses physiopathologiques et étiologiques**

La physiopathologie du TDAH et son étiologie restent encore imparfaitement élucidés à ce jour mais impliqueraient le système dopaminergique et noradrénergique

(13,85). Le mécanisme d'action des médicaments utilisés pour traiter le TDAH, dont le MPH, sont compatibles avec un dysfonctionnement de ces systèmes de neurotransmission (85).

Le taux d'héritabilité du TDAH est l'un des plus importants parmi les troubles psychiatriques. Des études génétiques ont pu retrouver un taux d'héritabilité estimé à environ 75% chez l'enfant et compris entre 30 et 50% chez l'adulte (86). D'autres facteurs de risque, d'ordre environnemental, ont pu être évoqués tels que la prématurité (notamment la prématurité extrême), un faible poids de naissance, des lésions cérébrales ou encore, plus débattue, l'exposition maternelle à des toxines et au tabac (87,88). Des interactions complexes et dynamiques entre des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux semblent également impliquées dans la genèse du TDAH, faisant intervenir, entre autres, des mécanismes épigénétiques (86).

### **2.2.3. Prévalence et comorbidités**

D'après une méta-analyse publiée en 2015, regroupant 175 études à travers le monde, la prévalence mondiale chez l'enfant atteindrait 7,2% (89). Si historiquement le TDAH est considéré comme un trouble de l'enfant et de l'adolescent, il est retrouvé selon les études et les outils diagnostics utilisés une persistance des symptômes chez l'adulte dans 30 à 60% des cas (84).

De nombreuses comorbidités, principalement psychiatriques, sont associées au TDAH chez l'enfant comme chez l'adulte. Dans une étude épidémiologique iranienne publiée en 2019, rassemblant plus de 30.000 enfants et dont la méthode d'échantillonnage se voulait le plus représentatif de la population générale, les comorbidités psychiatriques du TDAH les plus fréquemment retrouvées étaient les troubles anxieux (37,9%) et les troubles du comportements (31%), en particulier le trouble oppositionnel avec provocation (TOP ; 26,1%) (90). Une enquête nationale réalisée aux

États-Unis à partir des propos des parents retrouvait 46% de troubles des apprentissages chez les enfants atteints de TDAH, contre 5% chez les enfants sans TDAH (91). Chez l'adulte, jusqu'à 80% des patients atteints de TDAH souffrent d'une comorbidité psychiatrique ou plus (92). Parmi les comorbidités rapportées, il est retrouvé les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les troubles de la personnalité, les troubles de l'usage de substance, les troubles du sommeil, l'énurésie, les troubles psychotiques (90,92–94). Les troubles du spectre autistique sont également des comorbidités potentielles du TDAH dans le DSM-5 alors que la présence d'un de ces troubles excluait le diagnostic de l'autre dans les versions précédentes du DSM (83).

La plupart des comorbidités du TDAH peuvent également être des diagnostics différentiels, ce qui explique en partie la complexité à diagnostiquer un TDAH, notamment chez l'adulte (84). En plus de rendre difficile le diagnostic, la présence de ces comorbidités complexifie grandement la prise en charge sur le plan médicamenteux, le MPH étant contre-indiqué dans de nombreux troubles psychiatriques, dont certains peuvent nécessiter un traitement par AP (84,92).

### **2.3. Données actuelles de sécurité et d'efficacité de l'association MPH/AP**

L'association du MPH avec un médicament de la classe des AP reste néanmoins questionnant d'un point de vue pharmacologique, car les deux molécules sont impliquées dans des variations d'activité du système dopaminergique et semblent avoir une action contraire à première vue l'un ayant plutôt une action agoniste et l'autre antagoniste (6,13). En ce sens, il semble très probable que des interactions médicamenteuses entre ces deux psychotropes puissent avoir lieu sur le plan pharmacodynamique et que ces dernières jouent un rôle sur la sécurité d'emploi de cette association et sur son efficacité.

Plusieurs travaux se sont intéressés à l'efficacité et à la sécurité d'emploi de l'association MPH/AP ou de l'association psychostimulant/AP. Ces revues de littératures

comprenaient néanmoins quelques limites, notamment concernant la population et/ou les molécules évaluées (95–98). Linton et al. ont par exemple réalisé une revue systématique de la littérature en 2013 portant sur l'évaluation du traitement combiné psychostimulant/AP (dont MPH et amphétamines) (95). Cependant cette revue systématique ne reprenait pas spécifiquement le MPH comme psychostimulant, et était centrée sur la prise en charge des patients souffrant de TDAH et de TDC comorbides. Par ailleurs, les auteurs ne trouvaient pas de consensus clair sur l'efficacité d'une telle association dans ce cadre parmi les études incluses (95). Le travail de Stampfli était lui exclusivement porté sur l'association MPH/RIS. Il retrouvait par le biais de données de pharmacovigilance mondiale un risque de rapporter un effet indésirable de type trouble du mouvement plus important avec l'association MPH/RIS que pour leurs monothérapies respectives (96). La revue d'Henriet et al ne portait quant à elle que sur les enfants et adolescents (97).

#### **2.4. Rationnel et objectif de l'étude**

Devant la fréquence importante de comorbidités notamment psychiatriques chez les patients atteints de TDAH, les indications élargies des AP ainsi que leurs nombreuses prescriptions hors AMM, un psychiatre peut tout à fait être confronté au cours de sa pratique professionnelle à des prescriptions combinant MPH et AP. Cette situation clinique pourrait par ailleurs se retrouver de plus en plus fréquemment, le diagnostic de TDAH chez l'adulte et sa prise en charge médicamenteuse, étant de plus en plus reconnus (84).

L'objectif de ce travail était de décrire les différentes utilisations en psychiatrie de l'association MPH/AP et de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur son efficacité par une revue systématique de la littérature.

## Matériels et méthode

Afin de répondre à la question posée, une revue systématique de la littérature a été effectuée en suivant la méthodologie PRISMA (99).

La base de données MedLine a été explorée par l'intermédiaire du moteur de recherche PubMed avec l'algorithme de mots clés suivant : (*methylphenidate*) AND (*neuroleptic OR antipsychotic OR amisulpride OR aripiprazole OR risperidone OR chlorpromazine OR clozapine OR cyamemazine OR flupentixol OR haloperidol OR levomepromazine OR loxapine OR olanzapine OR paliperidone OR pipamperone OR propericiazine OR quetiapine OR sulpiride OR thioridazine OR tiapride OR zuclopenthixol*).

La période évaluée était sans limite d'antériorité et portait jusqu'au 29 mai 2022. L'éligibilité des articles a été déterminée à partir des critères suivants :

- *Patients* : sujets humains souffrant d'un ou plusieurs trouble(s) neuropsychiatrique(s), sans limite de sexe ou d'âge.
- *Intervention/exposition* : introduction de MPH chez un sujet déjà traité par AP, introduction d'un AP chez un sujet déjà traité par MPH, ou introduction de MPH et d'AP de façon simultanée. L'utilisation de ces molécules doit être à visée thérapeutique. Les cas avec une seule prise concomitante de MPH ou d'AP n'ont pas été inclus.
- *Types d'articles inclus* : méta-analyses, essais cliniques randomisés (ECR) et non randomisés, contrôlés ou non (contrôle par placebo et/ou intervention non médicamenteuse), études observationnelles (cohortes, études rétrospectives, séries de cas) et cas cliniques. Les cas cliniques, les études observationnelles et les essais cliniques non randomisés ont été inclus malgré leur faible niveau de

preuve associé, devant le peu d'ECR et de méta-analyses portant sur cette association médicamenteuse.

- *Critères de jugement* : efficacité de l'intervention/exposition

Une première sélection a été réalisée sur la base du titre de l'article et de son abstract. Les articles inclus étaient ceux correspondant aux critères précédemment mentionnés, comportant des données d'efficacité sur l'association de MPH avec un AP. Lors de cette sélection, les articles ont été exclus s'ils n'étaient pas rédigés en anglais, si le titre et l'abstract ne correspondaient pas au sujet étudié par cette revue, notamment l'absence de sujets humains, ou s'il n'y avait pas de donnée originale (revue de la littérature sans méta-analyse associée, par exemple).

Un deuxième tour de sélection a ensuite été effectué après lecture intégrale des articles. Comme lors du premier tour, les articles étaient exclus : 1) s'ils ne contenaient pas de données originales, 2) s'ils ne comportaient pas de données en rapport direct avec l'objectif de notre étude (études précliniques, absence de donnée d'efficacité pertinente, ou co-prescription n'étant pas administrée à visée thérapeutique) ou 3) si les articles n'étaient pas disponibles. Pour éviter un biais de confusion, si d'autres traitement au long cours comme le lithium ou des antiépileptiques étaient introduits depuis moins de 1 mois de façon contemporaine à la coprescription MPH/AP, il a été considéré que les données d'efficacité n'étaient pas interprétables et n'ont pas été retenues.

Le risque de biais des ECR a été évaluée selon la méthode Cochrane RoB 2 (*Risk of Bias Tool*) (100).

# Résultats

## 1. Sélection des articles

Huit-cent quatre-vingt-douze articles correspondaient à la recherche bibliographique selon la méthodologie précédemment détaillée au 29 mai 2022. Le processus de sélection est décrit dans le diagramme de flux (fig. 4).

Au total, 26 articles ont été retenus, 18 (69,2%) chez l'enfant et l'adolescent et 8 (30,8%) chez l'adulte. Parmi ces articles, il a été retrouvé chez les enfants et adolescents 8 essais cliniques, 2 études observationnelles et 8 articles de cas cliniques. Concernant la population adulte, il a été retrouvé 1 essai clinique, 1 étude observationnelle et 6 articles de cas cliniques.

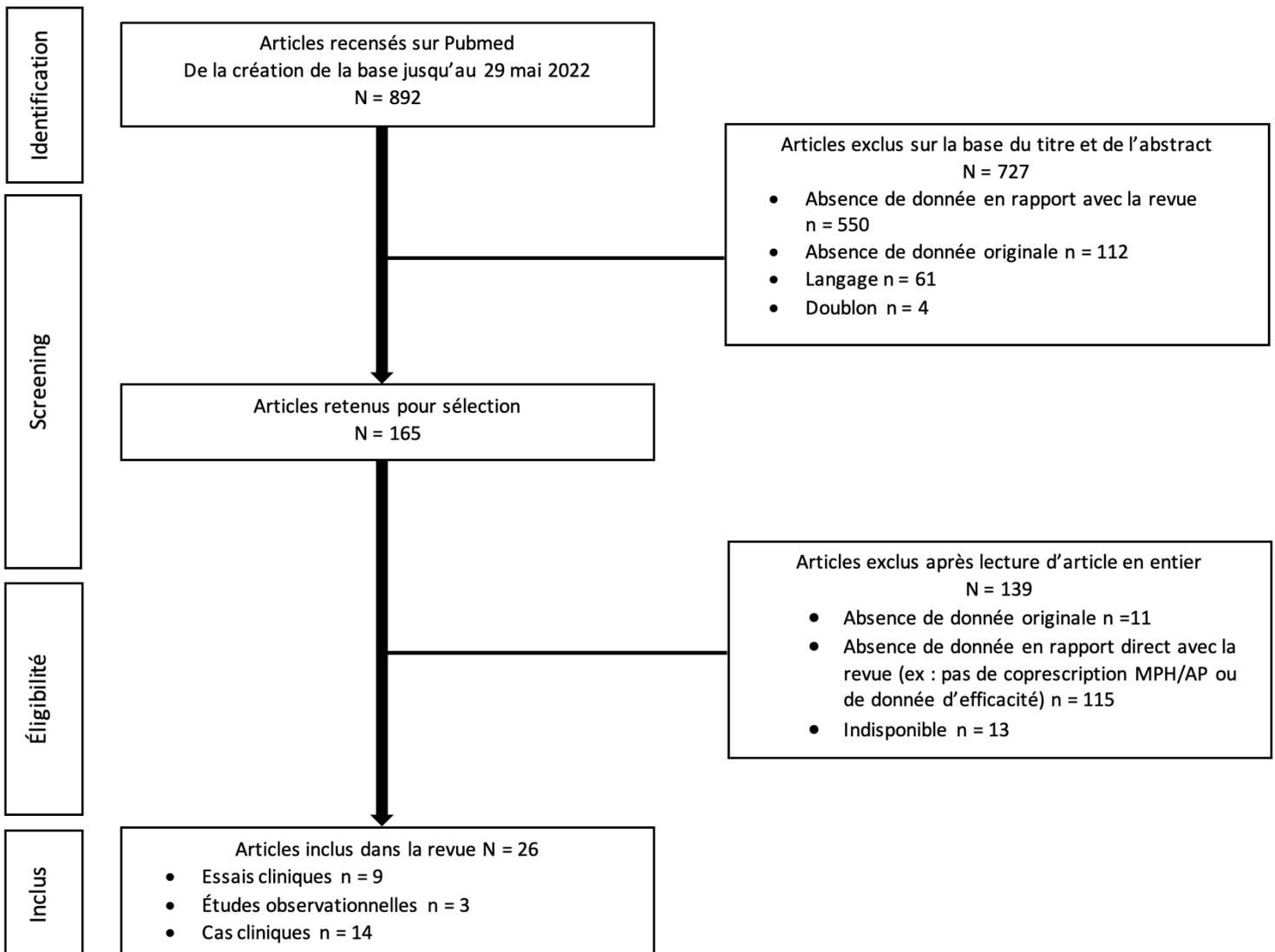


Figure 4 - Diagramme de flux

## **2. Efficacité de l'association MPH/AP selon les indications chez l'enfant et l'adolescent**

### **2.1. Présentation générale des articles**

Dans les 8 essais cliniques retrouvés, les AP utilisés en association avec le MPH étaient la RIS dans 3 essais cliniques, l'ARIP dans 2 essais cliniques, la propériciazine, la quéliapine, et la thioridazine dans 1 essai. Les patients inclus dans ces essais cliniques avaient un âge moyen de 9 ans et étaient tous atteints de TDAH associé ou non à des comorbidités. 4 essais cliniques sur 8 portaient sur des patients souffrant de TDAH et de TDC et/ou d'agressivité (50%).

Concernant les 2 études observationnelles, l'AP associé au MPH était la RIS dans les 2 cas. L'un étudiait les TDAH associé à un TDC, l'autre au TDAH avec diverses comorbidités ainsi que d'autres troubles non précisés.

Il a été retrouvé 8 cas cliniques portant sur l'association MPH/AP chez l'enfant et l'adolescent. L'âge moyen des patients inclus était de  $9,8 \pm 4,3$  ans. Le trouble le plus représenté était le TDAH (ou réaction hyperkinétique de l'enfance), associé à différentes comorbidités dans 7 cas sur 8 (87,5%). La comorbidité la plus souvent associée au TDAH était le TDC et/ou l'agressivité avec 4 cas sur 7 (57,1%). Il était également retrouvé 3 cas de schizophrénie sur les 8 (37,5%), avec 2 cas de TDAH comorbide d'un trouble schizophrénique (101,102). L'AP le plus représenté dans ces cas cliniques était la RIS (4 cas). Les cas cliniques seront classés selon les pathologies puis de l'indication de la bithérapie.

### **2.2. TDAH sans comorbidité spécifique**

Il a été retrouvé deux ECR où l'efficacité de l'association MPH/AP a été testée sur les symptômes du TDAH (trouble hyperkinétique pour l'étude la plus ancienne) sans trouble comorbide spécifique (103,104) (Tab. 1). Il n'était pas retrouvé de cas clinique

dans ce cadre nosographique.

- Efficacité sur les symptômes du TDAH

Dans l'essai clinique mené par Gittelman-Klein et al (104), l'AP utilisé était la thioridazine. L'efficacité de la combinaison MPH/thioridazine, et de leurs monothérapies respectives étaient comparées entre elle et contre placebo. A la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement, les 3 groupes traitements montraient une efficacité sur les symptômes d'hyperactivité par rapport au placebo, sauf pour les comportements dits « problématiques ». Les groupes MPH et MPH/thioridazine montraient de plus une efficacité sur les symptômes attentionnels par rapport au placebo. Il était également retrouvé une diminution des comportements immatures à domicile pour le groupe MPH et traitement combiné selon les parents par rapport au placebo ( $p < 0,005$ ) et à la thioridazine seule ( $p < 0,05$ ) (104). A la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, il était retrouvé une stabilité et/ou une poursuite de l'amélioration sur les symptômes mentionnés pour le traitement combiné et le MPH seul en comparaison avec l'état initial, alors que l'efficacité de la thioridazine seule diminuait. Aussi, une supériorité du MPH par rapport au traitement combiné était retrouvée pour certains des symptômes d'hyperactivité à domicile à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, notamment les gesticulations ( $p < 0,05$ ) et la tendance à changer de façon excessive d'activité ( $p < 0,05$ ), excepté pour les enfants souffrants de troubles du sommeil attribués au MPH (Tab. 1).

La deuxième étude portait sur l'association MPH/propericiazine chez des enfants atteints de TDAH, traités au long cours par MPH et dont la réponse au psychostimulant était considérée comme insuffisante (légère à modérée) (103). Cet essai a été réalisé sur 4 semaines en cross-over avec 2 semaines de traitement combiné MPH/propericiazine et 2 semaines MPH/placebo. Il était retrouvé pour les parents et les enseignants une diminution significative des symptômes du TDAH pour l'association MPH/propériciazine

et MPH/placebo par rapport à l'état initial peu importe la séquence de traitement. Il était également retrouvé une supériorité de l'association MPH/propériciazine à la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement par MPH/placebo chez les patients commençant par le traitement MPH/placebo. Cette supériorité n'était pas retrouvée pour les patients commençant par le traitement combiné et terminant par le traitement par MPH/placebo. Les auteurs suggéraient que cet effet séquence, c'est-à-dire la différence de résultat pour un traitement donné selon qu'il soit donné en premier ou en deuxième, était causé par un effet de rémanence de la propériciazine chez les patients commençant par le traitement combiné, diminuant ainsi les scores obtenus à l'échelle de Conner's après un relais vers le traitement par MPH/placebo. Les auteurs concluaient ainsi à une supériorité du traitement MPH/propériciazine par rapport à la monothérapie par MPH chez ces patients peu répondeurs au MPH, malgré l'asymétrie des résultats dans cet essai clinique réalisé en crossover (103). Par ailleurs, les symptômes du TDAH les plus améliorés par l'adjonction de propériciazine dans cette étude étaient l'agitation/l'instabilité psychomotrice, la labilité émotionnelle et l'intolérance à la frustration (Tab. 1)

- Efficacité clinique globale

Dans l'étude de Gittelman-Klein, il était retrouvé une amélioration significative de l'état clinique global évalué par l'échelle *Global Improvement Scale* (GIS) pour l'association MPH/thioridazine à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à l'état initial, sans montrer de supériorité au MPH en monothérapie (103). Selon les intervenants, une amélioration clinique globale était retrouvée pour 66 à 82% des enfants dans le groupe MPH/thioridazine et pour 50 à 90% des enfants dans le groupe MPH (103) (Tab. 1)

- Autres

Il était retrouvé une amélioration significative des performances scolaires en lecture

et en arithmétique à la 4<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaine de traitement pour les groupes MPH/thioridazine (40% à S4, 39% à S12 pour la lecture, et 29% puis 33% pour l'arithmétique) et MPH seul comparé au groupe placebo (calculée uniquement à S4) et thioridazine seule, sans différence significative entre les deux groupes (103) (Tab. 1).

## **2.3. TDAH comorbide de TDC (dont TC et TOP) et/ou d'agressivité**

### **2.3.1. Essais cliniques et études observationnelles**

Il a été retrouvé 4 essais cliniques dans lesquels l'association MPH/AP a été testée pour des patients atteints de TDAH comorbide de TDC et/ou d'agressivité. Les AP utilisés en association avec le MPH étaient pour 3 d'entre eux la RIS (105–107) et la quétiapine pour le dernier (108). Concernant l'association MPH/RIS, l'âge des participants était compris entre 3 et 6 ans pour une étude (106), ciblant une population pré-scolaire, et était compris entre 6 à 12 ans pour les 2 autres études (105,107). Dans l'étude de Jahangard et al., les sujets inclus avaient déjà été traités par du MPH en monothérapie à une posologie de 10 à 15 mg/j, sans réponse satisfaisante après 3 à 5 semaines (105). Dans l'étude d'Aman et al., les patients, naïfs en MPH, recevaient tous après inclusion et randomisation du MPH titré sur 3 semaines, suites à quoi ils recevaient le second traitement si la réponse était insuffisante (placebo ou RIS) (107). L'étude évaluant l'association MPH/quétiapine portait sur une population plus adolescente, comprise entre 12 et 16 ans (108). Il y avait également une étude observationnelle où l'on retrouvait des données sur l'efficacité de l'association MPH/RIS chez les patients atteints de TDAH et de TDC résistants au MPH en monothérapie (109). (Tab. 1).

- Efficacité sur les symptômes du TDAH

Concernant l'association MPH/RIS, dans l'étude de Safavi et al. (106) les 3 symptômes principaux du TDAH (inattention, hyperactivité/impulsivité) étaient diminués de manière significative dans les groupes MPH/placebo et MPH/RIS par rapport à la

symptomatologie de départ après 6 semaines. Il n'a néanmoins pas été retrouvé de supériorité du traitement combiné par rapport au MPH/placebo. De même, dans l'étude de Jahangard et al. (105), l'association MPH/RIS était associée à une diminution de l'inattention, et de l'hyperactivité sur les 8 semaines de bithérapie, mais ne retrouvait pas d'efficacité supérieure au groupe MPH/placebo concernant ces symptômes. (Tab. 1).

Concernant l'association MPH/quétiapine, dans l'essai clinique ouvert de Kronenberger et al. (108), il était retrouvé une amélioration significative des symptômes de TDAH entre la phase MPH en monothérapie et la phase MPH/quétiapine. Il n'y avait pas de groupe contrôle dans cette étude (Tab. 1).

- Efficacité sur les symptômes de TDC et l'agressivité

Concernant l'association MPH/RIS, il était retrouvé une amélioration des symptômes oppositionnels, disruptifs et/ou des agressions pour les 3 essais cliniques par rapport à l'état initial après 6 à 8 semaines de bithérapie (105–107). Dans 2 études, les patients recevaient avant l'essai clinique du MPH en monothérapie, et dans celle de Safavi et al. les patients étaient naïfs au MPH et aux AP (106). Il était retrouvé une supériorité de l'association MPH/RIS par rapport à MPH/placebo pour les symptômes oppositionnels et défiants à 8 semaines de traitement dans une étude (105). Il était également retrouvé une supériorité significative de la bithérapie par rapport au MPH/placebo après 9 semaines de traitement pour les troubles du comportement, et les agressions dites « chaudes » ou « réactives » dans une autre étude (107). Il n'était cependant pas retrouvé de supériorité de l'association MPH/RIS par rapport à MPH/placebo dans l'étude de Safavi et al. (106) à 6 semaines de traitement. De même il était retrouvé pour les 3 études une amélioration des compétences sociales ou une diminution des problèmes sociaux avec la bithérapie sur l'ensemble de ces études, avec

une supériorité par rapport au MPH/placebo dans 2 études (105,107) (Tab. 1).

Dans l'étude de Kronenberger et al., il était retrouvé une diminution significative des agressions envers les personnes et les objets, des accès d'agressivités, et des comportements oppositionnels/défiants sous MPH/quétiapine après 9 semaines de bithérapie, par rapport aux symptômes initiaux et par rapport à la période préalable de 3 semaines sous MPH seul (108)(Tab. 1).

- Efficacité clinique globale

Il a été retrouvé une amélioration significative de la sévérité clinique globale en faveur de l'association MPH/RIS dans un seul essai (105). Bien qu'il était retrouvé une amélioration significative dans ce domaine dans les deux autres essais par rapport à la clinique globale initiale, il n'y avait pas de supériorité retrouvée face au MPH/Placebo (106,107). Dans l'étude observationnelle de Bandou et al. (109), l'amélioration clinique globale avec l'association MPH/RIS n'atteignait pas le seuil de significativité par rapport au MPH seul ( $p=0,063$ ) (109) (Tab. 1).

Pour l'association MPH/quétiapine il était retrouvé, après 3 semaines de MPH en monothérapie et 9 semaines de bithérapie, une amélioration clinique globale significative avec près de 75% des patients ayant un score CGI-S correspondant à 1 ou 2 (équivalent à l'absence de symptôme ou légers) alors qu'aucun de ces patients n'avait de score  $>2$  à la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine de monothérapie par MPH (108) (Tab. 1).

- Autres

- Efficacité sur les troubles du sommeil

Il était également retrouvé des données sur le sommeil dans l'étude de Kronenberger et al. avec une diminution des troubles du sommeil (surtout de

l'endormissement) entre l'évaluation finale sous MPH en monothérapie à S4 et celle de la bithérapie MPH/quétiapine à S13, passant de 29% à 8% sur cet intervalle de temps (108) (Tab. 1).

#### - Posologies

S'il n'a pas été retrouvé de différence significative d'efficacité sur la symptomatologie du TDAH entre le MPH et l'association MPH/RIS dans l'essai clinique de Safavi et al. (106), on peut noter que la posologie de MPH était significativement plus basse chez les patients recevant la bithérapie ( $11,9 \pm 8,9$  mg/j) que ceux recevant uniquement du MPH ( $17,9 \pm 7,2$  mg/j) ,  $p < 0,002$  (106)(Tab. 1).

### 2.3.2. Cas cliniques

Il a été retrouvé 4 cas cliniques de bithérapie MPH/AP chez des enfants et adolescents souffrant d'un TDAH associé à un trouble disruptif du comportement (110–113)(Tab. 2). Dans 2 cas, les patients ont reçu de la RIS devant la persistance de TDC et/ou d'agressivité sous MPH seul(110,111). Dans un cas, de la thioridazine a été prescrite pour un trouble du sommeil survenu après l'instauration de MPH (113). Dans le dernier cas, de l'ARIP a été instauré devant la survenue d'un hoquet imputé au MPH (112).

- Ajout de RIS pour troubles du comportement et agressivité persistante sous MPH

Le premier enfant, après avoir reçu un diagnostic de TDAH comorbide d'un TC, a été traité dans un premier temps par du MPH jusqu'à 20 mg/j, avec une amélioration sur l'attention soutenue et une diminution de l'hyperactivité (110). Suite à une augmentation des comportements agressifs, de la RIS a été instaurée à 0,5 mg 2 fois par jour. Après l'introduction de RIS, il a été observé une fréquence diminuée des crises de colère et des

exclusions scolaires. La bithérapie a été efficace pendant 6 mois puis a été interrompue suite à la survenue d'une dystonie oculaire imputée au traitement médicamenteux (110). Dans le deuxième cas, un traitement par MPH a été instauré et titré progressivement jusque 54 mg/j après la pose d'un diagnostic de TDAH (111). Il était retrouvé une amélioration des symptômes attentionnels principalement sous monothérapie. De la RIS à 1 mg/j a été initiée 1 mois plus tard et augmentée progressivement jusque 2,5 mg/j pour la persistance d'agressions impulsives. Après 2 mois de bithérapie il n'était pas retrouvé d'amélioration de ce symptôme (111) (Tab. 2).

- Ajout de thioradizine pour un trouble du sommeil survenu sous MPH

Un patient de 2 ans et demi souffrant d'une « réaction hyperkinétique de l'enfance », présentant des symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité, et d'agressivité a été traité par MPH 10 mg/j après un essai infructueux de dextroamphétamine (113). Les symptômes se sont améliorés suite à l'introduction de MPH mais des troubles du sommeil sont survenus de façon concomitante. De la thioridazine à 10 mg/j a été introduite et les troubles du sommeil ont été résolus. La bithérapie a été maintenue au moins 7 mois au cours du suivi avec une bonne efficacité sur l'ensemble des symptômes (113) (Tab. 2).

- Ajout de RIS devant des hoquets induits par le MPH

Un patient de 9 ans atteint d'un TDAH comorbide d'un TOP a bénéficié d'un traitement par MPH titré jusqu'à 36 mg/j sur l'espace de 2 semaines et a montré une amélioration sur le plan scolaire, comportemental et social ainsi qu'une diminution des comportements problématiques (112). A cette posologie, ce jeune patient a commencé à avoir des hoquets fréquents et récurrents en journée, s'atténuant le soir lors de la diminution d'effet du MPH. Après l'élimination d'autres causes, il a été retenu que le hoquet était imputable au MPH. Le MPH a par la suite été diminué à 18 mg/j et a permis une diminution de la fréquence des hoquets. Cependant, les effets sur le TDAH et le TOP

n'étaient plus observables à cette posologie. L'ajout de 1 mg de RIS a permis l'amendement des hoquets même après ré-augmentation de la posologie à MPH à 36 mg/j (112)(Tab. 2)

#### **2.4. TDAH comorbide d'un trouble de l'humeur**

Il a été retrouvé deux essais cliniques portant sur l'association MPH/AP pour des patients atteints de TDAH comorbides d'un trouble de l'humeur. Dans les deux cas, l'AP associé au MPH était l'ARIP (114,115). Dans l'étude de Pan et al., les patients souffraient d'un TDAH associé à un trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle (TDDE), et il s'agissait d'un essai clinique ouvert, sans groupe contrôle dans lequel le MPH et l'ARIP ont été commencés simultanément. Dans la deuxième étude, réalisée par Zeni et al. (115) les patients souffraient d'un trouble bipolaire stabilisés et en rémission partielle et étaient traités préalablement par ARIP depuis plusieurs mois minimum, avec des symptômes de TDAH persistants sous monothérapie (115). L'essai a été réalisé en double aveugle en cross-over contre placebo. Les patients ont reçu au maximum 2 semaines de bithérapie MPH/ARIP (Tab.1). Il n'a pas été retrouvé dans cette revue de cas clinique rapportant l'utilisation de MPH dans le cadre d'un TDAH comorbide d'un trouble de l'humeur.

- Efficacité sur les symptômes du TDAH

Il était retrouvé une diminution significative des 3 symptômes principaux du TDAH dans l'étude de Pan et al (114) après 6 semaines de bithérapie MPH/ARIP par rapport à l'état initial. Dans l'étude de Zeni et al. (115), si les symptômes du TDAH ont diminué sous MPH/ARIP, il n'y avait pas de différence significative avec le traitement

ARIP/placebo après 2 semaines de bithérapie (Tab. 1).

- Efficacité sur les symptômes thymiques

- Dépression

Il était retrouvé une diminution significative de la dépression sur la *Beck Youth Inventory-II* (BYI-II) et la *Child Behavior Checklist* (CBCL) par rapport à l'état initial après 6 semaines de bithérapie MPH/RIS dans l'étude de Pan et al.(114). Dans l'étude de Zeni et al., il n'était pas retrouvé d'amélioration en ce sens d'après les échelles remplies par les spécialistes sur les 2 semaines de bithérapie (que ce soit MPH/ARIP ou ARIP/placebo). Néanmoins dans la *Kutcher Adolescent Depression Scale* (KADS), qui est une échelle d'autoévaluation de la dépression, il était retrouvé une amélioration significative des symptômes de dépression avec l'association MPH/ARIP, supérieure à l'ARIP/placebo (115) (Tab. 1).

- Manie

Dans l'étude de Zeni et al. (115), une patiente a présenté une rechute de son trouble bipolaire sous 20 mg/j d'ARIP et 20 mg/j de MPH. Cependant, il est rapporté que cette patiente n'était pas observante quant à ses traitements médicamenteux. Il n'y avait pas d'amélioration significative sur les symptômes maniaques après 2 semaines de bithérapie par rapport au traitement initial (ARIP seul) et ARIP/placebo (115). Il n'était pas retrouvé d'association significative entre l'ajout de MPH et de rechute de trouble bipolaire (Tab. 1).

- Efficacité sur la symptomatologie disruptive, oppositionnelle/défiante et agressive

Concernant le TDDE, Il était retrouvé pour l'association MPH/ARIP une diminution

significative de l'irritabilité, des conduites oppositionnelles et défiantes selon la SNAP-IV, des problèmes d'ordre social, des comportements agressifs, et transgressifs envers les règles selon la CBCL ainsi qu'une diminution du sentiment de colère et des comportements disruptifs selon la BYI-II après les 6 semaines de traitement, résultats à interpréter toutefois en l'absence de groupe contrôle (114) (Tab 1.)

- Efficacité sur l'anxiété

Il était retrouvé dans l'étude de Pan et al. une diminution significative de l'anxiété par rapport à l'état initial sans traitement après 6 semaines de traitement par MPH/ARIP (114). (Tab. 1)

- Efficacité clinique globale

Il n'était pas retrouvé d'amélioration clinique globale selon la CGI-S pour le traitement par MPH/ARIP par rapport à la symptomatologie initiale ni par rapport au traitement par ARIP/placebo après 2 semaines de traitement (115) (Tab. 1).

## **2.5. TDAH comorbide d'un trouble schizophrénique**

Cette revue n'a pas retrouvé d'essai clinique ou d'étude observationnelle évaluant l'intérêt d'une bithérapie MPH/AP dans le cadre d'un TDAH comorbide d'un trouble schizophrénique. En revanche, 2 cas cliniques ont été identifiés. Dans un cas, l'AP utilisé était la RIS et dans l'autre, il s'agissait de la chlorpromazine (Tab. 2).

- Ajout de RIS pour la symptomatologie psychotique

Il était retrouvé le cas d'un patient de 6 ans atteint de TDAH qui présentait également des symptômes précoces de schizophrénie avec des comportements violents (102). Un premier essai avec du MPH associé à de la clonidine et de la desipramine n'avait pas montré d'effet dans un premier temps puis, repris dans un second temps avec

une amélioration notable sur la concentration et l'impulsivité. Cependant, devant la persistance de rires immotivés, et une difficulté à différencier le réel de l'imaginaire une hypothèse de schizophrénie précoce a été évoquée. Suite à cela la clonidine et la desipramine ont été arrêtées, et de la RIS à 1 mg/j a été instaurée en association avec le MPH. Il était retrouvé une diminution des violences, une diminution de la désorganisation cognitive, émotionnelle et comportementale dès l'introduction de la RIS. Sur les 3 mois de suivi, la bithérapie est restée efficace (102) (Tab. 2).

- Ajout de MPH pour les symptômes attentionnels et psychotiques

Un patient de 11 ans, ayant reçu à l'âge de 4 ans un diagnostic de TDAH et souffrant d'un probable trouble schizophrénique, aurait reçu de nombreuses lignes de traitements AP et de MPH en monothérapie après plusieurs hospitalisations, sans amélioration clinique retrouvée (101). Il y a eu une première amélioration modérée lors de l'instauration de chlorpromazine à 150 mg/j. Puis l'ajout de 10 mg/j de MPH a permis une amélioration sur l'inattention, l'hyperactivité, l'impulsivité, ainsi que de la symptomatologie psychotique. Par ailleurs l'enseignant de l'époque avait rempli la *Conners' Teacher's Rating Scale* (CTRS) et retrouvait une amélioration concordante à celle des psychiatres. Le traitement est resté efficace pendant les 2 ans de suivi avec néanmoins une augmentation de la chlorpromazine suite à des propos rapportés par les parents sur son comportement à domicile. Après ajustement thérapeutique, une hospitalisation d'évaluation a été effectuée. Il n'était pas retrouvé d'élément psychotique, ou de comportement destructeur (101) (Tab. 2)

## **2.6. Autres troubles psychiatriques**

### **2.6.1. Étude observationnelle**

Une étude observationnelle rétrospective a évalué l'évolution de plusieurs symptômes dont ceux du TDAH chez des patients ayant bénéficié d'une bithérapie

MPH/RIS (116). Dans cette étude, les patients étaient séparés en 2 groupes : ceux qui étaient préalablement sous MPH à qui il a été ajouté de la RIS, et inversement ceux qui étaient préalablement sous RIS à qui il a été ajouté du MPH. La grande majorité des enfants présentaient un TDAH associé à une autre pathologie psychiatrique (116) (Tab.1).

- Efficacité sur la symptomatologie TDAH

Dans le groupe 1 (MPH préalable), l'ajout de RIS a permis une amélioration de l'impulsivité pour 82,6% des patients concernés, de l'inattention pour 62,5% et de l'hyperactivité pour 62,5%. Pour le groupe 2 (RIS préalable), l'ajout de MPH a permis l'amélioration, de l'ensemble des patients concernés pour l'impulsivité, l'hyperactivité et l'inattention (116) (Tab. 1).

- Efficacité sur les comportements disruptifs, oppositionnels et/ou agressifs

Dans le groupe 1, l'ajout de RIS a permis une diminution comportement antisocial chez 87,5% des patients concernés, de l'agressivité pour 85%, et des oppositions/provocations pour 81,3%. Dans le groupe 2, l'ajout de MPH a permis l'amélioration des comportements antisociaux pour 80% des patients concernés, de l'agressivité pour 60%), et des oppositions/provocations pour 33,3% (116) (Tab. 1).

- Efficacité sur les troubles de l'humeur

Dans le groupe 1, 3 patients souffraient de trouble de l'humeur et aucun n'a vu d'amélioration sur ce trouble avec l'ajout de la RIS. Dans le groupe 2, sur les 3 personnes souffrant de trouble de l'humeur, 2 ont vu une amélioration suite à l'ajout de MPH

(116)(Tab. 1).

- Autres

On retrouve globalement une diminution des troubles du sommeil pour plus de 70% des patients concernés quelle que soit la thérapie initiale, avec néanmoins 2 cas d'aggravations de ces troubles à l'adjonction de RIS. De même, les auteurs décrivent une amélioration de l'anxiété pour plus de 70% des patients concernés quelque soit la thérapie initiale (Tab. 1). Enfin, pour les patients souffrants de symptômes autistiques, il était retrouvé dans le groupe 1 une amélioration à l'adjonction de RIS pour 5 patients sur 6 (83,3%) pour le retrait social, 5 patients sur 7 (71,4%) pour les stéréotypies et 6 patients sur 7 (85,7%) pour d'autres signes autistiques. A l'inverse dans le groupe 2, l'ajout de MPH a provoqué l'aggravation de stéréotypie pour le seul patient qui en présentait initialement, et 2 cas sont survenus sur l'ensemble du groupe restant (13,3%) (Tab.1)(116).

### **2.6.2. Cas cliniques**

- TDAH comorbide d'un syndrome de Down et d'un trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Une patiente de 7 ans atteinte d'une trisomie 21 comorbide d'un TDAH a bénéficié d'un traitement par MPH (117). Après titration jusque 20 mg/jour il a été retrouvé une amélioration des symptômes du TDAH. Cependant, il est survenu un TOC sévère à la suite de l'augmentation du MPH. Devant l'amélioration des symptômes de TDAH qui provoquaient une gêne fonctionnelle majeure à l'école et à la maison, il a été décidé d'instaurer de l'ARIP en complément du MPH. L'ARIP a été progressivement augmenté jusque 3 mg/j. Au bout de 2 mois de bithérapie la patiente est passée d'une CGI-S de 7 (maximum) à 1 (asymptomatique). Une rémission totale pour les symptômes de TOC et du TDAH avait été obtenue (117). Par ailleurs, après une rupture thérapeutique, les

symptômes de TDAH sont réapparus. L'introduction de MPH à 10 mg/j puis 20 mg/j a de nouveau induit un TOC et l'ajout d'ARIP à 3 mg/j a permis le rétablissement de ce dernier, et à 4 mois de suivi la patiente restait asymptomatique (117) (Tab. 2).

- Trouble schizophrénique comorbide d'une narcolepsie

Un adolescent de 13 ans souffrant de trouble schizophrénique se développant depuis l'âge de 12 ans (avec hallucinations et idées délirantes au premier plan) a reçu de l'olanzapine 25 mg/j puis de l'halopéridol 10 mg/j après un échec de la RIS (118). Il était retrouvé une amélioration partielle des symptômes psychotiques sous ce traitement. Les hypersomnies observées dans le service avaient amené à réaliser une polysomnographie qui ont permis de poser un diagnostic de narcolepsie. Du MPH a été instauré à une posologie de 30 mg/j, et il a été retrouvé après 2 semaines de traitement une franche amélioration de la somnolence diurne excessive, des symptômes hallucinatoires, des idées délirantes polymorphes et une diminution des bizarreries comportementales. Au cours de son suivi ambulatoire sur les mois suivants, les AP et le MPH ont été maintenus avec une efficacité partielle, il persistait notamment des symptômes psychotiques résiduels et une hypersomnie intermittente (118) (Tab. 2)

Tableau 1. Essais cliniques et études observationnelles chez l'enfant et l'adolescent par indication/pathologie

Année, Auteur, Risque de biais	Objectif principal et design de l'étude	Population étudiée N, âge, SR (H/F), pathologies	MPH	AP	Résultats principaux en fonction des échelles utilisées
<b>TDAH sans comorbidité</b>					
1984, Weizman et al. (103)  Risque de biais important	Évaluation de l'ajout de propériciazine chez des patients atteints de TDAH traités au long cours par MPH  ECR sur 4 semaines  En cross-over  Contrôlé par placebo  Double aveugle  Monocentrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 15, 14 inclus dans les analyses en per protocole 5-11 ans (moy 7,1±2,1) SR : 14</li> <li>• TDAH répondant légèrement ou modérément à la monothérapie par MPH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-30 mg/j (moy 18 ± 5,2mg)</li> </ul> <p>Au long cours, depuis 6 mois à 5 ans</p>	<p>⇒ Propériciazine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 mg/kg S1 puis 0,2 mg/kg S2</li> </ul> <p>2 semaines au total</p>	<p>Échelles utilisées : CPRS, CTRS</p> <p>⇒ 1 évaluation par semaine jusqu'à S4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPRS*, CTRS** : amélioration des symptômes de TDAH à la 2<sup>ème</sup> semaine MPH/propériciazine comparée à la 2<sup>ème</sup> semaine MPH/placebo pour les patients ayant commencé par le placebo. Amélioration non significative pour les patients ayant commencé par propériciazine</li> </ul> <p>Symptômes améliorés significativement : agitation, instabilité motrice, tendance à la frustration et labilité émotionnelle.</p>
1976, Gittelman-Klein et al. (104)  Risque de biais important	Évaluation de la thioridazine, du MPH et de la combinaison MPH/thioridazine chez des patients atteints de TDAH versant hyperactif/impulsif  ECR sur 12 semaines  Contrôlé par placebo  En double aveugle les 4 premières semaines puis ouvert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=166 6-12 ans (moy 8,5 ± 2) SR : 9,3</li> <li>• TDAH versant hyperactif</li> <li>• Groupe 1, n=42 placebo</li> <li>• Groupe 2, n=41 MPH</li> <li>• Groupe 3, n=41 thioridazine</li> <li>• Groupe 4, n=42 MPH/thioridazine avec une introduction simultanée des 2 molécules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-60 mg/j PO, fractionné en 2 doses</li> <li>• Groupe 2 moy 50 mg/j à S4 moy 47 mg/j à S12</li> <li>• Groupe 4 moy 57 mg/j à S4 moy 52 mg/j à S12</li> <li>•</li> </ul>	<p>⇒ Thioridazine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25-300mg/j Augmentation progressive</li> <li>• Groupe 3 moy 193 mg/j à S4 moy 160,mg/j à S12</li> <li>• Groupe 4 moy 128 mg/j à S4 moy 130 mg/j à S12</li> </ul>	<p>Échelles utilisées : Teachers' School Report, Home Hyperactivity Scale, Parents' Symptom Scale, Psychologist behavior rating, Psychiatrist interview ratings, Global improvement ratings</p> <p>⇒ Évaluations à S4 et S12</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teacher school report** et Home Hyperactivity &amp; Parents' Symptom Scale*** : Amélioration des troubles des conduites, de l'hyperactivité, de l'immaturation et de l'attention pour MPH et MPH/thioridazine par rapport à placebo (S4). Supériorité** du MPH et de MPH/thioridazine par rapport à thioridazine sur les conduites, l'hyperactivité et l'attention (S12) Supériorité du MPH par rapport au traitement combiné* sur 2 symptômes d'hyperactivité</li> </ul>

					<p>(gesticulations, tendance à changer d'activité) excepté pour les patients ayant un trouble du sommeil sous MPH seul (S12).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychologues, psychiatres : Amélioration de l'hyperactivité et de l'attention**(S4/12) Supériorité MPH et MPH/Thioridazine plus marquée au cours de l'essai (*S12)</li> <li>• Impression clinique globale : Amélioration clinique globale significative** selon tous les intervenants pour MPH et MPH/thioridazine (S4 et S12) Supériorité MPH et MPH/Thioridazine à thioridazine seule (S12)*</li> </ul>
<b>TDH + TDC et/ou agressivité</b>					
<p>2017, Jahangard et al. (105)</p> <p>Risque de biais faible</p>	<p>Évaluation de l'ajout de RIS à du MPH chez des patients atteints de TDAH avec des symptômes de TOP, non répondants à une posologie de 10-15mg/j de MPH ni aux mesures parentales</p> <p>ECR sur 8 semaines</p> <p>Contrôlé par MPH/Placebo</p> <p>Double-aveugle</p> <p>Monocentrique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 84 7-10 ans (moy 8,7±1,3) SR : 2,5</li> <li>• TDAH + symptômes de TOP</li> <li>• Groupe 1 : MPH/RIS n = 42</li> <li>• Groupe 2 : MPH/Placebo n = 42</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les patients : 10-15mg/j</li> <li>• Pendant 3 à 5 semaines avant début de l'ECR</li> <li>• Puis</li> <li>• Groupe 1 et 2 : 1mg/kg/j</li> <li>•</li> </ul>	<p>⇒ RIS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe 1 : 0,5 mg/j</li> </ul>	<p>Échelles utilisées : CPRS-R:L, CGI</p> <p>⇒ Évaluations à 2, 4 6 et 8 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPRS : diminution progressive des symptômes hyperactifs, oppositionnels, d'inattention, d'anxiété/timidité, de perfectionnisme et de problèmes psychosomatiques sur les 8 semaines significative pour les 2 groupes</li> <li>• Comparaison du groupe MPH/RIS par rapport au groupe MPH/placebo, en faveur du traitement combiné <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CPRS : diminution des symptômes oppositionnels, problèmes sociaux et du perfectionnisme (**à S8) Pas de différence significative sur le reste des symptômes entre les 2 groupes</li> <li>○ CGI : diminution de la sévérité de la maladie à partir de S4 (**S4, **S6, *S8)</li> </ul> </li> </ul>
<p>2016, Safavi et al. (106)</p>	<p>Évaluation de l'association MPH/RIS chez des enfants en âge préscolaire atteints de</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 47 Analyse réalisée sur 42 (5 arrêts pour effets indésirables) 3-6 ans (4,5±1,2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe 1 11,9+8,9 mg/j</li> <li>• Groupe 2 :</li> </ul>	<p>⇒ RIS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe 1 0,8±0,3mg/j</li> </ul>	<p>Échelles utilisées : CPRS-R:S, CGI-I, CGI-S</p> <p>⇒ Évaluations à 3 et 6 semaines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution progressive des symptômes pour</li> </ul>

Risque de biais modéré	TDAH et de TDC comorbide ECR sur 6 semaines Contrôlé par MPH/Placebo Simple aveugle Monocentrique	SR : 3,7 • TDAH + TDC • Groupe 1 : MPH/RIS n = 21 • Groupe 2 : MPH/Placebo n = 21	17,9±7,2 mg/j • Introduction simultanée pendant 6 semaines	• Introduction simultanée pendant 6 semaines	les 3 échelles utilisées (dont sous partie inattention et hyperactivité/impulsivité et TOP pour la CPRS) dans les 2 groupes (**à S6) • Comparaison du groupe MPH/RIS au groupe MPH/placebo ○ Pas de différence significative entre les 2 groupes sur aucun symptôme des 3 échelles, à S3 et S6
2014, Aman et al. (107) Risque de biais faible	Évaluation de l'association MPH/RIS + coaching parental chez des enfants atteints de TDAH et de TDC ECR sur 9 semaines Contrôlé par MPH/Placebo + accompagnement parental Double aveugle Multicentrique	• N=168 6-12 ans (moy 8,9 ± 2) • SR : 3,3 • TDAH + TDC • Groupe 1 : MPH/RIS + coaching parental n = 84 • Groupe 2 : MPH + coaching parental n = 84	• Groupe 1 44,8 ± 14,6 mg/j • Groupe 2 46,1 ± 16,8 mg/j 9 semaines de traitement	⇒ RIS • Groupe 2 1,7 ± 0,8 mg/j • 6 semaines de traitement, Instauration après 3 semaines de MPH	Échelles utilisées : NCBRF (sous partie D et score total), ABS, CGI-S, CGI-I ⇒ Évaluations à S3 puis 1 fois par semaine jusque S9, et comparaison avec le groupe contrôle : • NCBRF-D : diminution*** des troubles du comportement pour les 2 groupes par rapport au niveau initial sur l'ensemble de l'essai ; supériorité* du groupe MPH/RIS par rapport au groupe MPH seul à S9 avec un score diminué de 66% pour le traitement combiné par rapport au MPH seul • NCBRF-sous type sociabilité : amélioration des compétences sociales** supérieure pour le groupe MPH/RIS par rapport au groupe MPH • ABS : diminution* des agressions « chaudes » pour le groupe MPH/RIS par rapport au groupe MPH ; pas de différence significative pour l'agressivité dite « froide » • CGI-S et CGI-I : seuil de significativité non atteint pour une différence entre les deux groupes
2009, Bandou et al. (109)	Evaluation des réponses aux traitements médicamenteux des patients atteints de TDAH et de trouble disruptif du comportement comorbide	• N = 144 5-18 ans (moy 9,8 ± 2,6) SR : 6,8 • TDAH ± trouble psychiatrique comorbide • Groupe TDAH + trouble disruptif du comportement n = 35	• 5-60 mg/j Pas de posologie moyenne, au long cours	⇒ RIS • 1-3mg/j (moy 2,1 ± 0,7 mg/j) ⇒ Débuté après MPH au long cours	Échelle utilisée : CGI-S ⇒ Durée de la bithérapie non précisée Amélioration après ajout de RIS de la CGI-S n'atteignant pas le seuil de significativité (p = 0,063)

	Étude observationnelle analytique retrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non répondeurs au MPH en monothérapie n = 20 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MPH+RIS = 8</li> <li>▪ MPH+autre = 12</li> </ul> </li> </ul>			
2007, Kronenberger et al. (108)	<p>Évaluation de l'ajout de quétiapine chez des patients non-répondeurs au MPH atteints de TDAH comorbides de TC ou TOP avec agressivité</p> <p>Essai clinique non randomisé, ouvert, sur 13 semaines (1 semaine d'évaluation)</p> <p>Pas de groupe contrôle</p> <p>Monocentrique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 24 12-16 ans (moy 13,2±1,2) SR : 3</li> <li>• TDAH + TC/TOP avec agressivité ne répondant pas suffisamment au traitement par MPH en monothérapie sur les 3 premières semaines de l'essai</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation progressive de 18 à 54 mg/j LP PO sur 3 semaines</li> <li>• Puis</li> <li>• 54 mg/j sur les 9 semaines suivantes</li> </ul>	<p>⇒ Quétiapine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25-600 mg (moy 329,2 ± 209 mg/j)</li> </ul> <p>⇒ Augmentation progressive sur 9 semaines, 3 semaines après instauration de MPH</p>	<p>Échelles utilisées : RAAPP, MOAS, SNAP-IV, ADHD-RS, CGI-S</p> <p>⇒ Évaluations sur 10 visites sur 13 semaines. Monothérapie jusque visite 5 (S4), MPH/quétiapine de la visite 5 à 10 (S13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration** sur tous les symptômes de TDAH et d'agression sur la période MPH seul (S4)</li> <li>• RAAPP : amélioration*** de l'agressivité envers les personnes et objets avec MPH/quétiapine (S13) par rapport au MPH seul (S13)</li> <li>• MOAS***, SNAP-IV***, ADHD-RS** : amélioration des accès d'agressivité, des symptômes d'opposition/défiance et de TDAH avec MPH/quétiapine (visite S13) par rapport au MPH seul (S4)</li> <li>• CGI-S : score de 1 à 2 (aucun symptôme ou légers) pour 75% des patients avec MPH/quétiapine (S13) pour 0% sous MPH seul (S4)</li> </ul> <p>Diminution des troubles du sommeil de 29% à 8% avec MPH/quétiapine</p>
<b>TDAH + Trouble de l'humeur</b>					
2018, Pan et al. (114)	<p>Évaluation de l'association MPH/ARIP chez les patients atteints de TDAH et de trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle (TDDE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=29 7-17 ans (moy 10,7±2,4) SR : 4</li> <li>• TDAH + TDDE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-45 mg/j Moy 22,7±8,5</li> <li>• Pendant 6 semaines</li> </ul>	<p>⇒ ARIP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5-5 mg/kg/j Moy 4,2 ±1,2</li> <li>• Pendant 6 semaines</li> </ul>	<p>Échelles utilisées : SNAP-IV, CBCL, BYI-II, CPT, CCTT</p> <p>⇒ Évaluation à 6 semaines, par rapport à la baseline, pas de groupe contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNAP-IV : amélioration** : irritabilité, inattention, hyperactivité, TOP</li> </ul>

	<p>Essai clinique non randomisé, ouvert sur 6 semaines</p> <p>Pas de groupe contrôle</p> <p>Instauration simultanée de MPH et d'aripiprazole (ARIP)</p> <p>Monocentrique</p>			⇒	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCL : amélioration** : anxiété/dépression, problèmes sociaux, pensées problématiques, violations des règles, comportements agressifs.</li> <li>• Pas d'amélioration sur le retrait social et les plaintes somatiques</li> <li>• BYI-II : amélioration : anxiété**, dépression**, colère**, comportement disruptif*</li> <li>• Pas d'amélioration sur le concept de soi</li> <li>• CCTT : pas de modification significative</li> <li>• CPT : amélioration uniquement sur la variabilité des réponses**</li> </ul>
<p>2009, Zeni et al. (115)</p> <p>Risque de biais modéré</p>	<p>Évaluation de l'ajout de MPH chez des patients atteints de trouble bipolaire et de TDAH stabilisés sous ARIP</p> <p>ECR sur 4 semaines</p> <p>Contrôlé par ARIP/placebo</p> <p>En cross-over</p> <p>Double aveugle</p> <p>Monocentrique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 16, analyse en per protocole sur 14</li> <li>• 8-17 ans (moy 10,7)</li> <li>• SR : 1,8</li> <li>• TDAH + trouble bipolaire, stabilisés sous aripiprazole (en rémission partielle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15mg/j S1</li> <li>• Puis 35 mg/j S2</li> <li>• LI, PO</li> <li>• Fractionné en 2 doses</li> <li>• Pas de traitement par MPH antérieur</li> <li>• 2 semaines MPH/ARIP ; 2 semaines ARIP/placebo</li> </ul>	<p>⇒ ARIP</p> <p>⇒ 5-20 mg/j (moy 12.8±6,3) au long cours, avant début de l'ECR</p>	<p>Échelles utilisées : SNAP-IV, YMRS, CDRS-R, CMRS-P, CGI-S, KADS</p> <p>⇒ Évaluations : 1 par semaine jusque S4, comparaison MPH/ARIP à ARIP/placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNAP-IV, YMRS, CDRS-R, CMRS-P, CGI-S : pas de différence significative entre MPH/ARIP et ARIP/placebo pour symptômes de TDAH, de manie (selon clinicien et parents), dépression (selon clinicien), ou d'amélioration clinique globale</li> <li>• KADS : amélioration** des symptômes de dépression rapportés par l'enfant pour MPH/ARIP par rapport à ARIP/Placebo ; pas d'effet séquence ou d'effet dose</li> </ul>
<b>Troubles psychiatriques autres (dont TDAH + comorbidités)</b>					
<p>2014, Javelot et al. (116)</p>	<p>Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'association RIS-MPH chez des patients traités initialement par l'une des deux molécules en monothérapie</p> <p>Étude observationnelle analytique rétrospective</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=44</li> <li>• 0-18 ans (moy 10,3 ± 2)</li> <li>• SR: 7,8</li> <li>• Groupe 1 n = 28</li> <li>• Monothérapie préalable en MPH</li> <li>• Groupe 2, n = 16</li> <li>• Monothérapie préalable par RIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe 1</li> <li>• De 27,9 ± 9 mg/j à 30,9 ± 8,8 mg/j</li> <li>• Traités depuis 2,5 ans en moyenne</li> <li>• Groupe 2</li> <li>• 17,5 ± 10 mg/j</li> </ul>	<p>⇒ RIS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe 1</li> <li>• De 0,6 ± 0,2 mg/j à 1 ± 0,6 mg/j</li> <li>• Groupe 2</li> <li>• De 0,9 ± 0,3 mg/j à 1,2 ± 0,8 mg/j</li> </ul> <p>⇒ Traités depuis 0,8 an en</p>	<p>Pas d'échelle utilisée, utilisation d'une grille de symptômes</p> <p>⇒ Évolution des symptômes présents sous monothérapie par MPH (groupe 1), après ajout de RIS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution : impulsivité (82,6%), hyperactivité (62,5%), inattention (62,5%), comportement antisocial (87,5%), agressivité (85%), opposition/provocation (81,3%),</li> </ul>

		Bithérapie pendant 16,6 mois en moyenne  • TDAH + comorbidités psychiatriques diverses pour 86,4% des patients, autres 13,6%	à 25,6 ± 10,5 mg/	moyenne	troubles du sommeil (69,2%), anxiété (81%), comportements autistiques (71,4 à 85,7%)  • Aggravation : troubles du sommeil (14,3%) dont 1 cas de somnambulisme.  ⇒ Évolution des symptômes présents sous monothérapie par RIS après ajout de MPH (groupe 2),  • Diminution : impulsivité, hyperactivité et inattention (100%), comportement antisocial (80%), agressivité (60%), opposition/provocation (33,3%), trouble du sommeil (75%), anxiété (70%)
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	---------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Légende – \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; ECR : Essai clinique randomisé ; H/F : Homme/Femme ; SR : Sex Ratio ; TC : troubles des conduites ; TDAH : trouble de l'attention/hyperactivité ; TDC : Trouble disruptifs du comportement ; TDDE : trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle ; TOP : Trouble oppositionnel/défiant avec provocation.

Échelles utilisées : ABS : Antisocial Behavior Scale ; ADHD-RS : ADHD Rating Scale - Investigator Administered and Scored ; BYI-II : Beck Youth Inventory-II ; CBCL : Child Behavior Checklist ; CCTT : Children's Color Trails Test ; CDRS-R : Child Depression Rating Scale-Revised ; CGI : Clinical Global Impression Scale (CGI-I pour amélioration et CGI-S pour sévérité) ; CMRS-P : Child Mania Rating Scale-Parent Version ; CPT : Conner's Continuous Performance Test ; CPRS-R:L : Conners' Parent Rating Scale Revised – Long Version ; CPRS-R:S Conners' Parent Rating Scale Revised – Short version ; CTRS : Conners' Teacher Rating scale ; KADS : Kutcher Adolescent Depression Scale ; MOAS : Modified Overt Aggression Scale ; NCBRF Nisonger Child Behavior Rating Form (-D sous-partie évaluant comportement disruptif) ; RAAPP : Rating of Aggression Against People and Property ; SNAP-IV : Swanson, Nolan and Pelham version IV scale ; YMRS : Young Mania Rating Scale

Tableau 2 - Cas cliniques chez l'enfant et l'adolescent par indication/pathologie

Année, Auteur	Patient Sexe, âge, pathologies	Molécules utilisées Posologie, durée d'utilisation	Indication de la bithérapie	Principaux résultats
<b>TDAH + TDC et/ou agressivité</b>				
2020, Alamiri et al. (112)	Garçon, 9 ans TDAH + TOP	⇒ MPH 18 mg/j jusque 36 mg/j ⇒ RIS 1 mg/j après introduction de MPH	Ajout de RIS pour les hoquets induits par le MPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration franche des symptômes psychiatriques sous MPH seul et sous MPH/RIS sans plus de précisions</li> <li>• Disparition totale des hoquets survenus sous MPH après instauration de RIS</li> <li>• Efficacité maintenue à 12 semaines de bithérapie</li> </ul>
2018, Gnanavel et al. (110)	Garçon, 13 ans TDAH + TC	⇒ MPH 20 mg/j au long cours ⇒ RIS 1 mg/j Débuté après MPH	Ajout de RIS pour symptômes de TC persistants sous MPH	⇒ Sur les 6 mois de bithérapie MPH/RIS : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution des crises de colères, et moins d'exclusions scolaires</li> </ul>
2011, Ekinci et al. (111)	Garçon, 17 ans TDAH + agressivité	⇒ MPH 54 mg/j ⇒ RIS 1 mg/j augmenté jusque 2,5 mg/j commencé 1 mois après MPH	Ajout de RIS pour agressivité persistante sous MPH seul	⇒ Après 2 mois de MPH/RIS : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'amélioration des comportements agressifs</li> <li>• Amélioration des résultats scolaires, efficacité sur l'inattention apportée par MPH conservée sous bithérapie</li> </ul>
1980, Husain et al. (113)	Garçon, 2 ans et demi Réaction hyperkinétique de l'enfance + agressivité	⇒ MPH 10 mg/j ⇒ Thioridazine 10 mg/j débuté après MPH, chronologie exacte non connue	Ajout de thioridazine suite à la survenue de trouble du sommeil sous MPH  ⇒ Durée de coprescription non décrite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration des troubles du sommeil induits par le MPH suite à l'introduction de thioridazine</li> <li>• Efficacité conservée du MPH sur l'ensemble des symptômes (sans précision) après ajout de thioridazine pendant 7 mois</li> </ul>
<b>TDAH + Trouble schizophrénique</b>				
1995, Sternlicht et al. (102)	Garçon, 6 ans TDAH + trouble schizophrénique	⇒ MPH posologie non précisée ⇒ RIS 2 mg/j	Ajout de RIS pour désorganisation cognitive émotionnelle et	⇒ Sur 3 mois de bithérapie MPH/RIS : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution des violences ;</li> <li>• Amélioration franche de la désorganisation cognitive, émotionnelle et</li> </ul>

		Débuté après MPH, chronologie exacte non connue	comportementale	comportementale (disparition des rires immotivés, meilleur contact avec la réalité, affects appropriés) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacité du MPH en monothérapie sur l'attention et l'impulsivité conservée</li> </ul>
1983, Rogeness et al. (101)	Garçon 11 ans Trouble schizophrénique + TDAH	⇒ Chlorpromazine 150 mg/j augmentée progressivement à 250 mg/j ⇒ MPH 20 mg/j (2*10) Débuté après chlorpromazine, chronologie exacte non connue	Ajout de MPH pour persistance d'une symptomatologie psychotique et de troubles attentionnels sous chlorpromazine	⇒ Bithérapie gardée 2 ans, interrompue brièvement, puis reprise pendant au minimum 6 mois (même posologies). Après instauration de MPH : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration de la symptomatologie psychotique (diminution de la désorganisation cognitive, des idées délirantes, et de la bizarrerie comportementale)</li> <li>• Amélioration des symptômes du TDAH (diminution de l'hyperactivité, de l'impulsivité et de l'inattention, CTRS réalisée par enseignant)</li> </ul>
<b>Troubles psychiatriques autres (dont TDAH + autres comorbidités)</b>				
2018, Sertdemir et al. (117)	Fille, 7 ans TDAH + TOC + Trisomie 21	⇒ MPH 20 mg/j depuis plusieurs semaines ⇒ Aripiprazole 3 mg/j pendant 2 mois	Ajout d'ARIP devant la survenue de TOC suite à l'introduction de MPH	• Efficacité du MPH seul sur symptômes du TDAH seul mais survenue d'un TOC sévère (CGI-S = 7) • Après 2 mois de bithérapie MPH/ARIP : rémission complète du TOC et diminution franche de l'impulsivité, l'hyperactivité et l'inattention, (CGI-S = 1)
2014, Chen et al. (118)	Garçon, 13 ans Trouble schizophrénique + narcolepsie	⇒ Olanzapine 25 mg/j ⇒ Halopéridol 10 mg/j 2 semaines après instauration de l'olanzapine ⇒ MPH 30 mg/j (2*15) après halopéridol, chronologie exacte non connue	Ajout de MPH devant la découverte d'une narcolepsie comorbide d'un trouble schizophrénique	⇒ 2 semaines après instauration de MPH : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration de la somnolence diurne excessive</li> <li>• Amélioration de la symptomatologie psychotique (diminution des hallucinations acoustico-verbales et visuelles, des idées délirantes et de la bizarrerie comportementale)</li> </ul>

Légende – ARIP : Aripiprazole ; TC : Trouble des conduites ; TDAH : Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité ; TDC : Trouble disruptif du comportement ; TOC : Trouble obsessionnel compulsif ; TOP : Trouble oppositionnel/défiant ; MPH : Méthylphénidate ; RIS : Rispéridone

Échelles utilisées – CGI-S : Clinical Global Index-Severity ; CTRS : Conners' Teachers' Rating Scale

### **3. Efficacité de l'association MPH/AP chez l'adulte**

#### **3.1. Présentation générale des articles**

Seuls une étude observationnelle datant de 1964 (119) et un ECR datant de 1992 (120) impliquant l'association MPH/AP chez l'adulte ont été retrouvés. L'étude observationnelle portait principalement sur des patients atteints de troubles schizophréniques mais d'autres troubles psychotiques ainsi que des « névroses » étaient incluses. L'ECR portait lui sur des patients souffrant de trouble schizophrénique et schizoaffectif (Tab. 3).

Six articles rapportant les cas de 11 patients en population adulte ont été identifiés (121–126)(Tab. 4). La pathologie la plus représentée avec 4 articles sur 6 (66,7%) était le trouble schizophrénique, associé dans 1 article à un TDC/agressivité. L'âge moyen de ces patients était de  $38,7 \pm 10,2$  ans. La clozapine était l'AP le plus souvent retrouvé en association avec le MPH avec 9 patients sur 11 (81,8%). De plus, 5 patients sur les 9 (55,6%) recevant de la clozapine avaient un deuxième AP prescrit de façon concomitante (ARIP pour 3, Olanzapine et palipéridone) (Tab. 4).

#### **3.2. Trouble schizophrénique et schizoaffectif**

##### **3.2.1. Essai clinique et étude observationnelle**

L'essai clinique de Carpenter et al. (120) évaluait l'intérêt du MPH chez des patients souffrant d'un trouble schizophrénique stabilisé restant symptomatique sous AP, et ayant un antécédent de TDAH dans l'enfance (120). Huit patients étaient inclus dans l'essai et il n'était pas précisé quels AP étaient utilisés en association avec le MPH.

- Efficacité sur la symptomatologie schizophrénique et sur le comportement

Il n'était retrouvé aucune amélioration ni aggravation significative des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie ou des comportements observés par l'équipe soignante avec l'association MPH/AP par rapport à l'association AP/placebo sur 5 jours

consécutifs de traitement (120).

- Efficacité clinique globale

Il n'était pas retrouvé d'amélioration clinique globale significative sur la CGI dans l'essai clinique sur les 5 jours de bithérapie par rapport à AP/placebo (120).

### 3.2.2. Cas cliniques

Trois articles regroupant 6 patients souffrant de trouble schizophrénique ou schizoaffectif sans comorbidité psychiatrique associée ont été identifiés (121,125,126). Dans ces 6 cas, les patients étaient déjà sous clozapine ± un autre traitement AP au long cours et ont bénéficié par la suite d'un traitement par MPH pour diminuer la sédation induite par les AP. Pour les 3 patients recevant un 2<sup>ème</sup> AP, il s'agissait d'ARIP dans deux cas, et de palipéridone dans le 3<sup>ème</sup> cas (121). La posologie moyenne en clozapine pour les 5 patients chez qui elle était calculable était de 460mg/j et comprise entre 200 et 500mg/j pour le 6<sup>ème</sup> patient. La posologie en MPH variait de 2,5 mg/j à 54 mg/j selon les patients (Tab. 4).

- Efficacité contre la sédation/somnolence induite par les AP

Dans les 6 cas, le MPH avait été indiqué pour palier à la sédation/somnolence excessive induite par les AP. Cette introduction avait permis une diminution de la sédation diurne (121,125,126), stable durant au minimum 2 ans dans au moins 3 cas (121), et transitoire, nécessitant des réajustements posologiques toutes les 2 à 3 semaines, dans 1 cas (125) (Tab. 4).

- Efficacité sur la symptomatologie schizophrénique et schizoaffective

Il n'était pas rapporté de diminution de l'efficacité des traitements AP suite à

l'introduction de MPH dans l'ensemble des cas rapportés (121,125) (Tab. 4).

- Efficacité sur la qualité de vie et autre

Dans l'article de Sarfati et al., il était rapporté pour les 3 patients une amélioration franche de la qualité de vie avec une amélioration fonctionnelle scolaire/sociale/professionnelle, ainsi qu' un effet positif sur la concentration pour un patient (121) (Tab. 4).

### **3.3. Trouble schizophrénique/schizoaffectif comorbide de TC avec agression**

Trois cas cliniques rapportés par Skoretz et al. (122) correspondaient à cette indication. En revanche, il n'était pas retrouvé d'essai clinique ou d'étude observationnelle dans ce cadre. Les 3 patientes, âgées de 27, 31 et 54 ans, recevaient toutes les 3 entre 150 et 400 mg/j de clozapine. Deux d'entre elles recevaient un deuxième AP au long cours (olanzapine 40 mg/j et aripiprazole 15 mg/j) et une avait également du lithium au long cours à 900 mg/j. Concernant le MPH, une recevait 18 mg/j et les deux autres 36 mg/j après titration (122). La période évaluée était de 12 semaines pour 2 patientes et plus d'un an pour une patiente (Tab. 4).

- Efficacité sur le TC et l'agressivité

L'ajout de MPH a permis une nette diminution de la fréquence des agressions attribuées au trouble psychotique et des agressions dites « impulsives » pour l'ensemble des 3 patientes sur la période évaluée. De plus, il était également retrouvé une diminution des agressions dites « prédatrices» chez l'une d'elles (122) (Tab. 4).

- Efficacité sur la symptomatologie schizophrénique/schizoaffective

Au-delà de l'indication initiale (agressivité sévère), il était retrouvé une diminution

de la symptomatologie psychotique pour les 3 patientes après l'introduction de MPH sur l'ensemble de la période évaluée (122) (Tab. 4).

### **3.4. Autres troubles psychiatriques**

#### **3.4.1. Étude observationnelle**

Il était retrouvé une étude de cohorte rétrospective réalisée par Ayd et al. sur 50 patients (119). Les patients recevaient un AP de la classe des phénothiazines (chlorpromazine et perphenazine) au long cours et ont reçu pendant 2,5 à 4,5 ans du MPH en coprescription (119). Les pathologies psychiatriques représentées dans l'échantillon étaient diverses avec principalement des troubles schizophréniques mais également d'autres troubles psychotiques chroniques et des « névroses » (Tab. 3).

- Efficacité sur la sédation et le ralentissement psychomoteur induits par les AP

Il s'agissait de l'objectif principal de cette étude (119). Les observations cliniques relevaient une bonne efficacité sur la sédation et le ralentissement psychomoteur sous MPH. Cette dernière semblait durable dans le temps sans phénomène d'accoutumance. Il n'y a néanmoins aucun outil de mesure standardisé évaluant ces paramètres. S'il est sous-entendu par les auteurs que tous les patients ont bénéficié de cet effet stimulant, il n'est à aucun moment explicité la proportion exacte de patient moins sédaté et/ou moins ralenti. Il est en revanche précisé qu'aucun patient n'a présenté de stimulation excessive ou d'agitation psychomotrice liée au MPH (119).

- Efficacité sur la qualité de vie

Les observations cliniques relevaient une qualité de vie améliorée pour le groupe traité par MPH, cependant il n'y a pas d'échelle psychométrique ni de tests statistiques

pour corroborer ces impressions cliniques (119)(Tab.3).

- Efficacité globale et posologies

Il n'était pas retrouvé de diminution de l'efficacité des AP sur les troubles psychiatriques pour lesquels ils étaient prescrits suite à l'instauration de MPH. Par ailleurs, après avoir initié le MPH à une posologie allant de 20 mg à 80 mg/j, un réajustement thérapeutique individualisé était effectué avec une tendance générale à diminuer la posologie journalière de phénothiazine initiale ainsi que celle de MPH (allant de 20 à 60mg/j) avant de trouver un équilibre (119) (Tab. 3).

### **3.4.2. Cas clinique**

- Catatonie suite à une décompensation d'un trouble bipolaire

Il était retrouvé le cas d'un patient de 55 ans, souffrant d'un trouble bipolaire connu, qui a réalisé un épisode de catatonie dans les suites d'une décompensation maniaque (123). Les symptômes de la catatonie étaient associés à une nette altération des fonctions cognitives supérieures. Après échec du traitement par lorazépam et devant l'absence d'amélioration sous ziprasidone, ce dernier a été arrêté et relayé par de l'asépine. D'autres thérapeutiques médicamenteuses ont été essayés sans grand succès. Alors que le patient était maintenu à 5 mg/j d'asépine, il a été instauré 10 mg/j de MPH. L'amélioration aurait été « spectaculaire » d'après les auteurs, avec une levée des symptômes de la catatonie et une amélioration franche des fonctions cognitives, organisationnelle, motivationnelle et motrices. A 2 semaines de la sortie, le patient avait repris la conduite automobile ainsi que des activités quotidiennes habituelles dont du sport. Le patient a repris progressivement le travail puis la bithérapie a été

progressivement arrêtée (123).

- TDAH associé à des comorbidités addictives et psychiatriques diverses

Il est rapporté le cas complexe d'une patiente de 32 ans hospitalisée dans le cadre d'une décompensation hypomane d'un trouble bipolaire, et d'une addiction à l'alcool et à la cocaïne sevrés 5 jours avant l'hospitalisation (124). Le trouble bipolaire de type 1 évoluait depuis l'âge de 8 ans, et après une période d'abstinence, l'usage de cocaïne et d'alcool anciens avaient repris 6 mois avant l'hospitalisation. Il a été retrouvé au cours de cette hospitalisation un trouble du comportement alimentaire de type boulimie avec des conduites de purges par vomissement et prises de laxatifs évoluant depuis l'âge de 18 ans, un trouble panique et un antécédent de TDAH dans l'enfance traité par intermittence par MPH. Au cours de cette première hospitalisation, de la quétiapine a été instaurée jusqu'à 600 mg/j associée à une psychothérapie intensive, permettant d'obtenir une euthymie, une rémission du trouble panique, une stabilisation de la boulimie et un maintien de l'abstinence en alcool et cocaïne. Dans les mois au décours de l'hospitalisation il a été observé un fléchissement thymique au cours duquel la patiente a rechuté sur le plan alimentaire avec 2 à 3 épisodes de boulimie par jour. De la lamotrigine (300mg/j) a été ajouté au traitement et a permis une stabilisation de l'humeur sans amélioration de la symptomatologie alimentaire. La patiente se plaignait alors de troubles attentionnels persistants (diminution des capacités à se concentrer et à maintenir son attention). Quelques mois plus tard, 1 an après l'hospitalisation, du MPH a été introduit progressivement jusqu'à 72 mg/j sur l'espace d'environ 1 mois et demi pour les symptômes de TDAH et la boulimie. Dans la semaine suivant l'augmentation à 72 mg/j, la symptomatologie boulimique aurait atteint une rémission totale et la patiente déclarait une amélioration des symptômes attentionnels associée à une amélioration fonctionnelle sur le plan social et scolaire. Au cours des 13 mois de suivi postérieur à l'instauration, il n'y a pas eu de rechute sur le plan thymique, des troubles de l'usage (2 ans de sevrage

au total), du trouble alimentaire et de l'anxiété, ainsi que sur le plan attentionnel (124)  
(Tab. 4).

Tableau 3 - Essais cliniques et études observationnelles chez l'adulte par indication/pathologie

Année, Auteur, Qualité	Objectif principal et design de l'étude	Population étudiée N, âge, SR, pathologies	MPH	AP	Résultats principaux
<b>Trouble schizophrénique/schizoaffectif</b>					
1992, Carpenter et al. (120)  Risque de biais important	Évaluation de l'ajout de MPH chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous AP, ayant un antécédent de TDAH dans l'enfance  ECR sur 10 jours En cross over Contrôle par placebo Double aveugle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 8 19-34 ans</li> <li>• Trouble schizophrénique ou schizoaffectif stabilisé sous AP + antécédent de TDAH dans l'enfance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,6 mg/kg/j, max 40 mg/j PO fractionné en 2 prises.</li> <li>• Prise pendant 5 jours consécutifs</li> </ul>	⇒ Molécule non précisée  Traitement au long cours, posologie et délai depuis introduction non précisés	Échelles utilisées : BPRS, CGI, PANSS, NOSIE  ⇒ Évaluation après 5 jours de bithérapie (MPH ou placebo) :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'amélioration significative sur les symptômes négatifs ou positifs de la schizophrénie, d'amélioration clinique globale ou des comportements observés par les infirmiers</li> </ul>
<b>Troubles psychiatriques autres (dont TDAH + comorbidité)</b>					
1964, Ayd et al. (119)	Évaluation de l'ajout de MPH pour contrer la sédation induite par l'AP chez des patients atteints de troubles psychiatriques divers  Étude observationnelle analytique Cohorte rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 50 24-50 ans SR : 0,5</li> <li>• Troubles psychiatriques chroniques divers (troubles psychotiques, « névroses ») traités par AP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-60 mg/j PO, fractionné en 2 à 3 prises</li> <li>• Pendant 2,5 à 4,5 ans</li> </ul>	⇒ AP de la classe des phénothiazines (chlorpromazine et perphénazine principalement) Posologies non précisées, variables au cours de l'étude  ⇒ Au long cours	⇒ Observations sur l'ensemble de la coprescription (durée 2,5 à 4,5 ans)  <ul style="list-style-type: none"> <li>• MPH efficace pour contrer la sédation induite par les phénothiazines, pas de phénomène d'accoutumance</li> <li>• Pas de perte d'efficacité des phénothiazines sur les troubles psychiatriques, ni de rechute mise en lien avec l'introduction le MPH</li> <li>• Tendance à diminuer la posologie initiale d'AP après introduction du MPH</li> </ul>

Légende : AP : Antipsychotique ; MPH : Méthylphénidate ; PO : Per Os ; SR : Sex-ratio ; TDAH : Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité ; ECR : Essai clinique randomisé ; BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale ; CGI : Clinical Global Index, PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale ; NOSIE : Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation

Tableau 4 - Cas cliniques chez l'adulte par indication/pathologie

Année, Auteur	Patient Sexe, âge, pathologies	Molécules utilisées Posologie, durée d'utilisation	Indication de la bithérapie	Principaux résultats
<b>Trouble schizophrénique/schizoaffectif</b>				
2018, Sarfati et al. (121)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient 1 Femme, 33 ans</li> <li>• Patient 2 Homme, 28 ans</li> <li>• Patient 3 Homme, 52 ans</li> </ul> Schizophrénie résistante dans les 3 cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient 1               <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Clozapine 325 mg/j</li> <li>⇒ Aripiprazole 10 mg/j</li> <li>⇒ MPH 20 mg/j débuté après les traitements AP</li> </ul> </li> <li>• Patient 2               <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Clozapine 200-500 mg/j posologie exacte lors de la bithérapie non précisée</li> <li>⇒ ARIP 400 mg/28j forme retard en IM</li> <li>⇒ MPH 5mg/j puis titration jusque 54mg/j Débuté après les traitements AP</li> </ul> </li> <li>• Patient 3               <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Palipéridone 150 mg/21j forme retard en IM</li> <li>⇒ Divalproate de sodium 1000 mg/j (2*500)</li> <li>⇒ Clozapine 500 mg/j (150 matin + 350 soir) Démarré après palipéridone et divalproate de sodium</li> <li>⇒ MPH 2,5 mg/j Démarré environ 2 ans</li> </ul> </li> </ul>	Pour les 3 patients : Ajout de MPH pour la sédation induite par la clozapine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient 1 : évaluation sur 27 mois de traitement combiné               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Efficacité du MPH sur la sédation induite par les AP</li> <li>○ Amélioration des capacités fonctionnelles professionnelles</li> <li>○ Pas de recrudescence des symptômes psychotiques</li> </ul> </li> <li>• Patient 2 : évaluation sur 30 mois de traitement combiné               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Efficacité du MPH sur la sédation induite par les AP</li> <li>○ Amélioration des capacités fonctionnelles scolaires et sociales</li> <li>○ Pas de recrudescence des symptômes psychotiques</li> </ul> </li> <li>• Patient 3 : évaluation sur 32 mois de traitement combiné               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Efficacité du MPH sur la sédation induite par les AP</li> <li>○ Amélioration de la qualité de vie, de la concentration et de la motivation</li> <li>○ Pas de recrudescence des symptômes psychotiques</li> </ul> </li> </ul>

		après introduction de la clozapine		
1996, Miller et al. (125)	Homme, 45 ans • Trouble schizoaffectif	⇒ Fluoxétine (posologie non précisée) ⇒ Clozapine 400 mg/j • MPH 5 mg, titré sur 2 mois jusqu'à 20 mg/j Débuté 2 ans après clozapine et fluoxétine	Ajout de MPH pour la sédation induite par la clozapine	⇒ Association clozapine/MPH ayant duré 2 mois environ : • Efficacité transitoire du MPH sur la sédation : augmentation de 5 mg/j toutes les 2 à 3 semaines dès perte de l'efficacité • Efficacité conservée sur le plan thymique et psychotique (pas de rechute chez un patient stabilisé) ⇒ Arrêt à 20 mg/j de MPH devant EI (myoclonies tardives)
1993, Burke et al.(126)	• Patient 1 Homme, 32 ans Trouble schizoaffectif résistant + dyskinésies tardives sévères • Patient 2 Homme 36 ans Trouble schizophrénique résistant + dyskinésies sévères	• Patient 1 ⇒ Clozapine 650 mg/j (300 matin, 350 soir) ⇒ MPH 30 mg/j (20 mg matin, 10 mg midi) Débuté après avoir essayé clozapine • Patient 2 ⇒ Clozapine 425 mg/j (175 mg matin, 250 mg soir) • MPH 5 mg/j Débuté après avoir essayé clozapine seule	Ajout de MPH pour la sédation induite par la clozapine	⇒ Pas de durée de coprescription précisée • Efficacité pour les 2 patients du MPH sur la sédation induite par le MPH
<b>Trouble schizophrénique/schizoaffectif + TDC et/ou agressivité</b>				
2016, Skoretz et al. (122)	• Patient 1 Femme, 27 ans Trouble schizoaffectif + agressivité sévère • Patient 2 Femme, 31 ans Trouble schizophrénique + agressivité sévère • Patient 3 Femme, 54 ans	• Patient 1 ⇒ Olanzapine 40 mg/j ⇒ Clozapine 150 mg/j ⇒ Autre : Lithium 900 mg/j ⇒ MPH 5 mg/j titration progressive jusque 36mg/j Débuté plusieurs semaines après les autres traitements • Patient 2	Ajout de MPH pour les violences impulsives	⇒ Évaluation après introduction du MPH à 12 semaines (patient 1 et 3) et à 13 mois (patient 2) • Diminution de la symptomatologie psychotique, de la fréquence des agressions liées à la symptomatologie psychotique et des agressions impulsives pour les 3 patientes sur la période évaluée • Diminution des agressions préméditées chez la patiente 1

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trouble schizophrénique + agressivité sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Clozapine 400 mg/j</li> <li>⇒ MPH 18 mg/j Débuté 20 mois après la clozapine</li> <li>• Patient 3</li> <li>⇒ Aripiprazole 15 mg/j</li> <li>⇒ Clozapine 350 mg/j</li> <li>• MPH LP 5 mg titration jusque 36 mg/j Débuté après traitements AP</li> </ul>		
<b>Troubles psychiatriques autres (dont TDAH + comorbidités autres)</b>				
2015, Bajwa et al. (123)	Homme, 55 ans Trouble bipolaire compliqué d'une catatonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Asépine 5 mg/j</li> <li>⇒ MPH 10 mg/j Débuté après l'instauration d'asépine, et après avoir essayé de nombreuses molécules sans succès (dont BZD)</li> </ul>	Ajout de MPH devant une catatonie résistante aux traitements médicamenteux	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Durée de la bithérapie non connue (plus de 2 semaines)</li> <li>• Levée rapide du syndrome catatonique après introduction du MPH</li> <li>• Amélioration sur le plan cognitif, moteur, organisationnel et motivationnel</li> </ul>
2013, Guerdjikova et al. (124)	Femme, 33 ans, TDAH + Boulimie + trouble de l'usage de substances (alcool et cocaïne) + trouble bipolaire + trouble panique	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Lamotrigine 300 mg/j</li> <li>⇒ Quétiapine 600 mg/j Débuté 1 an après lamotrigine</li> <li>⇒ MPH 18 mg/j titration progressive jusque 72 mg/j Débuté 2 ans après lamotrigine Puis relais par voie transdermique jusque 30 mg/j</li> </ul>	Ajout de MPH pour symptomatologie attentionnelle et pour la boulimie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Dernier contrôle à 1 an et 1 mois de l'introduction de MPH :</li> <li>• Amélioration franche de la symptomatologie attentionnelle, et rémission complète de la boulimie (Absence totale de binge-eating depuis le passage à 72 mg/j)</li> <li>• Amélioration de la qualité de vie associée à une amélioration fonctionnelle sociale et scolaire.</li> <li>• Pas de rechute du trouble bipolaire ni des troubles de l'usage (sevrée et euthymique depuis environ 1 avant l'introduction de MPH)</li> </ul>

Légende : AP : Antipsychotique ; BZD : Benzodiazépines ; CGI-S : Clinical Global Index-Severity ; EI : Effet indésirable ; IM : Voie intramusculaire ; LP : Libération prolongée ; MPH : Méthylphénidate

## 4. Evaluation qualitative des essais cliniques

Les outils utilisés pour évaluer le risque de biais étaient la ROB2 (100) dans les essais cliniques randomisés en groupes parallèles (Tab. 5) et sa version modifiée pour les essais en cross-over (Tab. 6).

Tableau 5 - Évaluation du risque de biais dans les essais cliniques randomisés en groupe parallèles

Risque de biais Etudes	Processus de randomisation	Déviaton du protocole initial	Données de résultat manquantes	Mesure des données	Sélection des résultats	Risque global de biais
2017, Jahangard et al. (105)	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible
2016, Safavi et al. (106)	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque modéré	Risque faible	Risque modéré
2014, Aman et Al.(107)	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible
1976, Gittelman-Klein et al. (104)	Risque faible	Risque faible	Risque important	Risque modéré	Risque important	Risque Important

Tableau 6 - Évaluation du risque de biais des essais cliniques randomisés en cross-over

Risque de biais Etudes	Processus de randomisation	Crossover (du-rée, rémanence)	Déviaton du protocole initial	Données de résultat manquantes	Mesure des données	Sélection des résultats	Risque global de biais
2019, Zeni et al. (115)	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque modéré	Risque modéré	Risque modéré
1992, Carpenter et al.(120)	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque important	Risque modéré	Risque Important
1983, Weizman et al. (103)	Risque faible	Risque important	Risque faible	Risque faible	Risque faible	Risque important	Risque Important

## Discussion

L'objectif de ce travail était de décrire l'état actuel des connaissances sur l'efficacité de l'association MPH et AP et dans quelles indications psychiatriques cette association était rapportée dans la littérature afin de mieux situer sa place dans nos pratiques.

Chez les enfants et adolescents, les études et cas cliniques pour lesquelles cette association a été rapportée se situaient principalement dans un contexte de TDAH (souvent associé à une comorbidité, notamment les TDC et/ou l'agressivité). En population adulte, cette association était le plus souvent retrouvée chez des patients souffrant de trouble schizophrénique ou schizoaffectif. L'objectif thérapeutique rapporté était le plus souvent, par le biais de l'adjonction de MPH, de diminuer voire d'obtenir un rétablissement total de la sédation induite par les AP, avec une efficacité rapportée dans presque toutes les études et cas cliniques retrouvés. Que ce soit chez l'enfant et l'adulte, il a également été rapporté plusieurs cas dans lesquels l'AP ou le MPH était ajouté afin de palier à un EI induit par l'autre molécule.

### 1. Efficacité de la bithérapie chez les enfants et adolescents

#### 1.1. Généralités

Parmi tous les essais cliniques et études observationnelles réalisés chez des enfants et adolescents atteints de TDAH (associé ou non à une comorbidité psychiatrique), les auteurs rapportaient une efficacité significative de l'association MPH/AP pour les symptômes attentionnels, hyperactifs et impulsifs, par rapport à l'état initial et en l'absence de traitement préalable ou par rapport à un placebo. Il n'était par ailleurs pas retrouvé, quel que soit l'AP utilisé, d'efficacité significativement inférieure à une monothérapie par MPH pour ces symptômes, en dehors de certains signes d'hyperactivité tels que les gesticulations et la tendance excessive à changer d'activité

dans l'étude de Gittelman-Klein et al. (104)).

## **1.2. TDAH sans comorbidités**

Pour les enfants souffrant de TDAH sans comorbidité, il n'était pas retrouvé de supériorité de l'association MPH/thioridazine pour la symptomatologie du TDAH, la clinique globale ou les résultats scolaires par rapport au MPH seul (104). Dans l'essai en cross-over de Weizman et al. (103), chez des patients déjà traités par MPH au long cours, l'association MPH/propériciazine était retrouvée supérieure au MPH/placebo pour la symptomatologie de TDAH uniquement pour les patients commençant par le placebo montrant ici un effet séquence majeur, qui correspond à la variation des réponses en fonction de l'ordre des thérapeutiques données. Après évaluation des risques de biais selon la méthode RoB 2, cette étude montrait un risque important limitant ainsi l'interprétation des résultats (103).

## **1.3. TDAH comorbide d'un TDC et/ou d'agressivité**

Concernant les enfants atteints d'un TDAH comorbide d'un TDC et/ou d'agressivité, les résultats des essais cliniques montraient tous une amélioration de la symptomatologie du TDAH, du TDC et/ou agressivité et de la clinique globale par rapport à l'état initial (sous monothérapie par MPH dans un cas, sans traitement dans les trois autres) (105–108). Cependant, aucun des 3 ECR portant sur l'association MPH/RIS ne retrouvait de supériorité pour cette association par rapport à la monothérapie par MPH sur les symptômes attentionnels et hyperactifs (105–107). En revanche, deux d'entre eux rapportaient une diminution significative des symptômes de TDC (opposition, agressivité/agression impulsive, problème sociaux) et une amélioration des compétences sociales en faveur du traitement combiné par rapport au MPH seul (105,107), et un seul retrouvait une supériorité du traitement combiné pour l'amélioration clinique globale (105). Les discordances dans les résultats de ces trois ECR peut en grande partie s'expliquer par des différences marquées entre les protocoles d'étude. En effet, dans

l'étude rapportant une efficacité supérieure pour le TDC et la clinique globale, les patients inclus étaient des enfants n'ayant pas répondu suffisamment à une monothérapie par MPH au préalable (105), alors que dans les deux autres ECR les patients étaient naïfs au MPH et à la RIS avant l'inclusion. De plus, dans l'ECR ne retrouvant pas de différence d'efficacité entre le groupe MPH/RIS et MPH/placebo, la posologie en MPH était significativement plus basse dans le groupe MPH/RIS par rapport au groupe MPH/placebo, et portait sur une population plus jeune (4 ans et demi en moyenne). Par ailleurs, aucun de ces trois ECR n'avait la même durée.

L'essai clinique ouvert évaluant l'association MPH/quétiapine dans ce contexte nosographique retrouvait une amélioration significative des symptômes de TDAH, de TDC, de l'agressivité et de la clinique globale avec le traitement combiné chez les patients n'ayant pas répondu suffisamment au MPH seul après 3 semaines de traitement (108). Cependant, les nombreux risques de biais dont l'absence de randomisation, de groupe contrôle, d'évaluation en aveugle, ainsi qu'une durée de traitement par MPH en monothérapie insuffisante ne permettent pas de conclure à une quelconque supériorité de cette association par rapport au MPH seul (108).

Sur les deux cas cliniques où de la RIS avait été ajoutée au MPH devant un TDAH avec un TDC et/ou une agressivité persistant, le traitement combiné avait été efficace pour un des deux patients sur les symptômes du TDC et de l'agressivité (110,111).

#### **1.4. TDAH et trouble de l'humeur**

Peu de données ont été retrouvées concernant l'intérêt de la bithérapie chez les enfants et adolescents avec un TDAH associé à un trouble de l'humeur. L'étude de Zeni et al. (115) portant sur des patients atteints de trouble bipolaire sous ARIP comorbide d'un TDAH ne retrouvait pas de différence significative entre l'association MPH/ARIP et l'aripiprazole seule pour les symptômes du TDAH, ou pour les symptômes thymiques

excepté les symptômes dépressifs auto-rapportés par les enfants. Cependant, la durée de l'exposition à la bithérapie dans cet essai était courte (2 semaines) et ne permet pas de conclure à une efficacité à moyen et long terme. Aussi, pour les TDAH comorbides de TDDE, si l'association MPH/ARIP était efficace après 6 semaines par rapport à l'absence de traitement sur les symptômes de TDAH, de TDC et thymiques, l'évaluation en ouvert, l'absence de comparaison avec un groupe contrôle, ou avec une monothérapie par ARIP ou MPH limitent l'interprétation des résultats (114).

### **1.5. TDAH et schizophrénie**

Il était retrouvé 2 cas cliniques d'enfants souffrant de TDAH et de schizophrénie. Dans le premier cas, la RIS a permis un rétablissement partiel des symptômes psychotiques avec une efficacité maintenue du MPH (102). Dans le deuxième cas, le MPH avait été introduit afin de potentialiser l'effet de l'AP en plus de viser la symptomatologie attentionnelle, avec succès selon les auteurs (101). Bien qu'il soit difficile d'établir une imputabilité directe du MPH dans ce rétablissement, l'hypothèse serait qu'il pourrait exister une synergie potentialisatrice entre les deux molécules (ici la chlorpromazine). Ce dernier cas se rapproche notamment de celui décrit par Chen et al. (118) dans lequel l'ajout de MPH aurait permis un rétablissement à la fois de la narcolepsie et du trouble schizophrénique en combinaison avec de l'olanzapine et de l'halopéridol. Néanmoins la chronologie d'introduction du MPH n'est pas précisé et il n'est pas exclu que la réponse clinique corresponde à l'effet retardé des AP (118).

### **1.6. TDAH et autres comorbidités**

L'étude de Javelot et al. retrouvait une amélioration des symptômes de TDAH, de TDC, de trouble du sommeil, d'anxiété et de symptômes autistiques après la mise sous bithérapie pour plus de 60% des patients indépendamment de la monothérapie de départ (RIS ou MPH) (116). L'effet sur les troubles du sommeil fait d'ailleurs écho au cas rapporté par Husain et al. (113) dans lequel de la thioridazine a été instaurée à 10 mg/j

afin de diminuer le trouble du sommeil induit par le MPH avec réussite, sans que l'efficacité du MPH ne soit altérée. Par ailleurs, l'association MPH/thioridazine était rapportée comme moins pourvoyeuse de trouble du sommeil que le MPH seul (104).

### **1.7. Autres**

Dans un cas rapporté, de l'ARIP a été instauré afin de traiter un TOC survenu sous MPH chez une jeune patiente atteinte de TDAH et de trisomie 21, conduisant à une amélioration des symptômes à une posologie de 3 mg/j, inférieure aux posologies habituellement retrouvées (117). Le rationnel scientifique proposé par les auteurs derrière cette prescription inhabituelle était que l'ARIP a pu montrer une certaine efficacité dans les compulsions chez les enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux, mais aussi dans les mouvements anormaux chez les enfants atteints du syndrome de Gilles de la Tourette et pouvait réduire les stéréotypies chez des enfants atteints d'un trouble du spectre autistique (117). En partant du principe qu'une activité dopaminergique excessive a été rapporté comme l'un des phénomènes physiopathologiques du TOC, induit par le MPH dans ce cas, l'activité agoniste partielle de l'ARIP pourrait d'après les auteurs d'améliorer la transmission dopaminergique (notamment au niveau cortico-basal) et ainsi traiter ce trouble (117).

Enfin, il a été rapporté l'introduction de RIS (1 mg/j) suite à l'émergence de hoquets incoercibles sous MPH. Ces hoquets se sont totalement rétablis après introduction de la RIS (112). Le mécanisme par lequel ce rétablissement a pu avoir lieu reste flou pour les auteurs, néanmoins il a été retrouvé dans la littérature un cas de hoquet incoercible traité par RIS (127). Nishikawa et al. suggèrent que ce serait principalement l'action inhibitrice et la forte affinité de la RIS sur le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> qui aurait permis le rétablissement, avec l'hypothèse que la sérotonine est impliquée dans le fonctionnement des arcs

réflexes, incluant ceux pouvant générer un hoquet (127).

## **2. Efficacité de la bithérapie chez l'adulte**

### **2.1. Généralités**

Peu de données ont été retrouvées en population adulte. Parmi les données retrouvées, seuls 1 ECR et 1 étude observationnelle ont été retrouvées, ainsi que 6 cas cliniques. La plupart de ces données concernaient des patients souffrant de trouble psychotique.

### **2.2. Trouble schizophrénique et schizoaffectif**

Concernant le trouble schizophrénique chez les adultes, le seul ECR retrouvé à ce sujet ne retrouvait pas d'amélioration pour les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie ni de la clinique globale après l'adjonction de MPH à un traitement AP au long cours (120). Dans cet ECR, le MPH avait été introduit afin de déterminer son effet sur le trouble psychotique chez des patients stabilisés sous AP restant néanmoins symptomatiques. Néanmoins, à l'instar de plusieurs ECR retrouvés dans cette revue, la durée de traitement était vraisemblablement trop courte (5 jours) pour conclure à une différence d'efficacité entre le traitement combiné et cette association dans cette pathologie, d'autant plus que plusieurs cas cliniques, chez l'adulte comme chez l'enfant retrouvaient des résultats différents (101,102,122). Il peut notamment être évoqué les 3 cas rapportés par Skoretz et al. (122) dans lesquels l'adjonction de MPH à un traitement par clozapine, aurait permis en plus d'une diminution des violences impulsives sur l'ensemble de la période observée, une amélioration de la symptomatologie psychotique (plus de 2 ans pour deux patientes).

L'ajout de MPH à un traitement par AP afin de diminuer la sédation et/ou la somnolence diurne excessive imputée aux traitements AP (clozapine ± autres AP) a été rapportée dans plusieurs cas cliniques (121,125,126). Excepté dans un cas où l'efficacité

n'a duré que 2 mois (125), l'efficacité du MPH dans cette indication était rapportée stable et durable dans le temps, parfois même à faible posologie (2,5 mg/j), sans déséquilibrer le trouble psychotique sous-jacent, et permettant ainsi une amélioration de la qualité de vie (121). La cohorte rétrospective réalisée par Ayd et al. (119) comprenant principalement des sujets atteints de troubles psychotiques (et dans une moindre mesure de « névroses ») faisait aussi état d'une bonne efficacité de l'ajout de MPH dans la sédation et le ralentissement psychomoteur induit par les AP avec une durée d'observation allant de 2,5 à 4,5 ans, n'altérant pas les améliorations obtenues sous AP.

### **2.3. TDAH + comorbidités psychiatriques et addictives**

Concernant le seul cas où l'association MPH/AP était utilisée chez un adulte atteint de TDAH, associé à de nombreuses comorbidités psychiatriques et addictives, la chronologie des faits évoquait une amélioration dans un premier temps du trouble bipolaire et de l'usage de substance par l'intermédiaire d'une association de quétiapine et de lamotrigine (124). Dans un deuxième temps l'adjonction de MPH aurait permis, sans perturber l'équilibre atteint dans les autres troubles, l'amélioration des symptômes du TDAH ainsi que de la boulimie. Les auteurs suggèrent que, bien que la physiopathologie de la boulimie reste méconnue, elle semblerait impliquer une dysrégulation des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques (124). L'impact du MPH sur le système sérotoninergique reste néanmoins faible (6), et il semble d'avantage probable que le MPH associé à la quétiapine ait permis une meilleure régulation du système dopaminergique chez cette patiente (124).

### **2.4. Autre**

Le cas de catatonie résistante aux benzodiazépines traité par l'adjonction de MPH à un traitement initial par asépine rapporté permet difficilement d'attribuer l'amélioration clinique à l'association MPH/AP plutôt qu'au MPH seul sur des critères chronologiques et bibliographiques (123). En effet, il est retrouvé dans la littérature plusieurs cas dans

lesquels le MPH, sans être associé à un AP, avait été efficace pour lever un syndrome catatonique (128–130). Neuhut et al. font l'hypothèse, dans un de ces cas cliniques, que la catatonie pourrait être induite par une activité dopaminergique déficitaire dans le mésostriatum, et qu'ainsi, un traitement psychostimulant prodopaminergique permettrait ainsi la levée de ce syndrome (130).

### 3. Interaction MPH/AP sur l'efficacité

De façon plus générale, dans l'ensemble des données retrouvées, quel que soit l'ordre d'introduction, et quel que soit le trouble psychiatrique dans lequel la bithérapie a été prescrite, ces molécules n'ont pas montré de diminution de l'efficacité de l'autre molécule. Ainsi, bien que ces deux médicaments aient des actions supposées contraires sur le système dopaminergique et qu'on pourrait s'attendre un effet antagoniste de l'un sur l'autre, les données retrouvées, dans les limites de cette revue, n'ont pas retrouvé d'éléments dans ce sens.

A l'inverse, certains auteurs sous entendent qu'un mécanisme synergique pourrait éventuellement être impliqué. Dans une revue de littérature publiée en 2010, Yanofski et al. (98) ont proposé un modèle biologique illustrant l'interaction entre les psychostimulants (notamment le MPH) et les AP au niveau synaptique chez les patients atteints de TDAH (Fig. 5). Dans ce modèle nommé « *Complex Dopamine Theory* » par ses auteurs, l'utilisation de MPH permettrait de conserver un tonus basal de dopamine plus élevé dans la fente synaptique grâce au blocage de sa recapture en pré-synaptique, et de diminuer les « burst », décharges brusques et massives de dopamine par l'intermédiaire d'autorécepteurs pré-synaptiques sensibles à la concentration synaptique en dopamine (98). Par rétrocontrôle, le MPH entrainerait une *down-régulation* des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au fur et à mesure de son usage. A l'instar du MPH, les AP permettraient également de maintenir une certaine stabilité de la concentration basale en dopamine et de limiter ces phénomènes de décharge mais

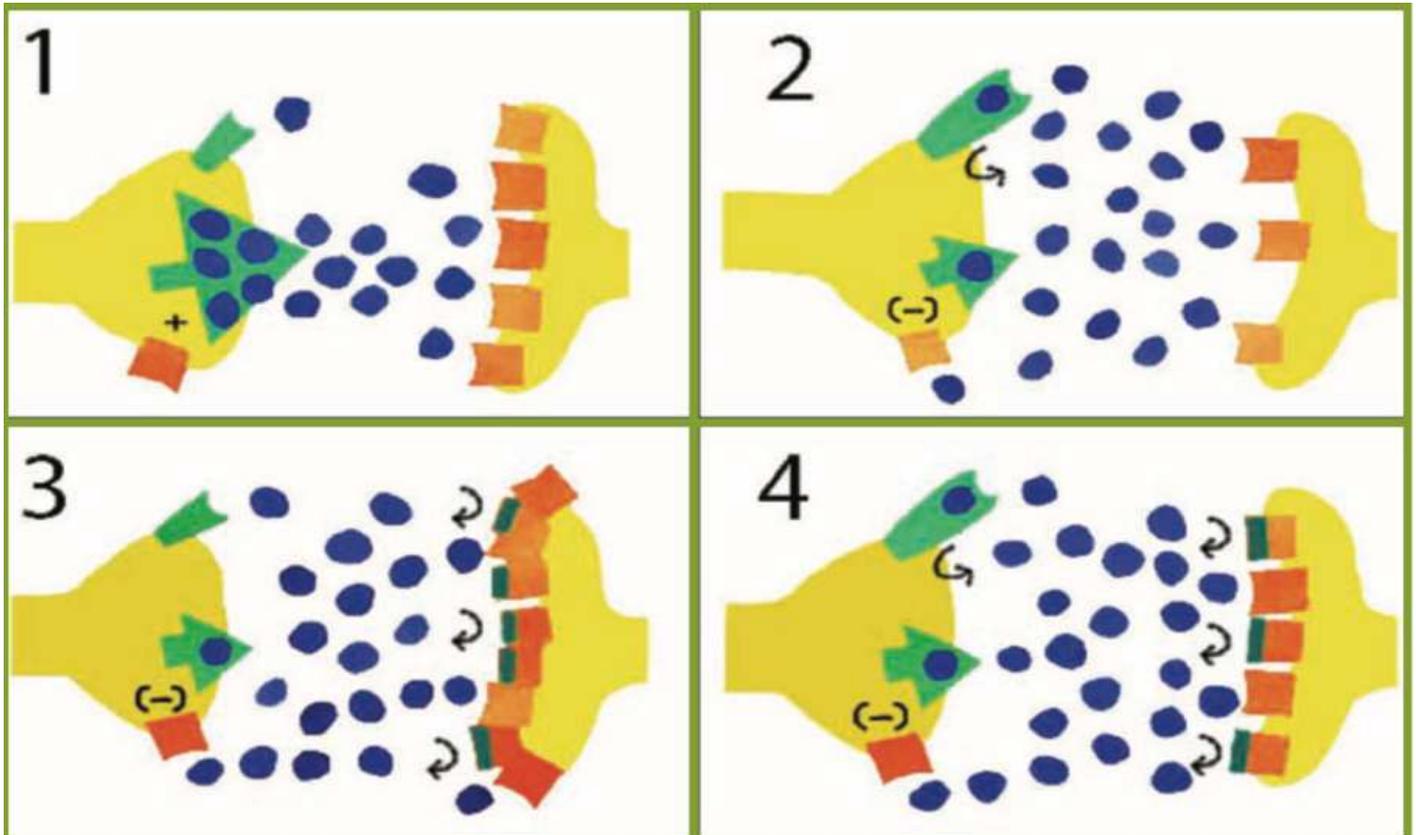


Figure 5 - "Complex Dopamine Theory » de Yanofski (98)

Image 1 : Concentration synaptique en dopamine basale faible associée à des libérations phasiques de grandes quantités de dopamine (un des mécanismes potentiels du TDAH)

Image 2 : Utilisation de MPH : augmentation de la concentration basale en dopamine par inhibition du mécanisme de recapture en présynaptique -> libérations phasiques de dopamine moins massives et down-régulation des récepteurs en postsynaptique

Image 3 : Utilisation d'AP : augmentation de la concentration basale en dopamine par le blocage des récepteurs postsynaptiques -> libérations phasiques de dopamine moins massives et up-régulation des récepteurs en postsynaptique

Image 4 : Utilisation conjointe de MPH et d'AP : augmentation de la concentration basale en dopamine en agissant à la fois en pré et post-synaptique : libérations phasiques moins importantes sans up ou down régulation franche.

entraîneraient, contrairement au MPH, une *up-régulation* des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Ainsi, en raison du remaniement des récepteurs au niveau post-synaptique, la mise en place d'un traitement (que ce soit le MPH ou l'AP) diminuerait la tolérance du patient face à l'autre traitement ce qui pourrait engendrer des EI, notamment neuropsychiatriques (98). Néanmoins, par leurs effets communs sur la régulation du tonus basal en dopamine et la diminution des phénomènes de décharge, il existerait une synergie potentialisatrice entre ces deux médicaments. En conséquence, s'il y a un effet synergique, la quantité totale de médicaments nécessaire pourrait être

moindre, ce qui réduit les risques d'autres effets secondaires (98).

Cette hypothèse synergique sur le système dopaminergique selon laquelle l'association MPH/AP permettrait de diminuer les posologies des deux médicaments pour un résultat similaire pourrait être cohérente avec deux articles cités dans cette revue. En effet, avec une posologie inférieure en MPH, l'association MPH/RIS n'était pas moins efficace que le MPH en monothérapie dans le TDAH comorbide de TDC et/ou agressivité dans l'étude de Safavi et al. (106). Aussi, dans la cohorte de Ayd et al., l'instauration de MPH tendait à amener pour la plupart des patients à une diminution de la posologie initiale en AP (119).

L'autre pendant de cette hypothèse synergique, qui impliquerait une amélioration potentielle de l'efficacité de ces traitements lors d'une administration conjointe pourrait rappeler d'autres cas cliniques, retrouvés notamment dans le trouble schizophrénique. En effet, l'adjonction de MPH en présence d'un AP ou plus a permis, selon les auteurs, dans les cas rapportés par Rogeness et al. en 1983 (chlorpromazine), et Skoretz et al. en 2016 (clozapine ± autres AP) une amélioration de la symptomatologie psychotique (101,122). Cette hypothèse reste néanmoins théorique et l'état d'équilibre atteint dans ce modèle théorique d'interaction MPH/AP précaire, puisque les auteurs précisent eux-mêmes la tolérance d'une molécule est abaissée en présence de l'autre. Ainsi, des états hyper ou hypodopaminergie pourvoyeurs d'EI pourraient arriver au cours de modifications posologiques, ou encore en cas de mauvaise observance thérapeutique (98).

#### **4. Données de sécurité**

Puisque toute prescription médicale doit se faire en fonction de la balance bénéfice/risque, il est essentiel de connaître les données de sécurité concernant cette association pour pouvoir situer sa place en pratique psychiatrique. Il est important de

rappeler que dans sa monographie, le MPH est contre-indiqué, entre autres, pour les patient souffrant de trouble psychotique, ou de trouble bipolaire mal contrôlé, et celle-ci recommande des précautions d'emploi pour l'association MPH/AP (29). De plus, le risque d'exacerbation de symptômes psychotiques survenus sous MPH est connu (29). Par ailleurs, il n'est pas sans rappeler que le MPH en IV avait été utilisé pour induire des expériences psychotiques dans les années 70, et qu'à fort dosage, le risque de survenue d'un épisode psychotique augmente (2,132,133).

Dans un travail précédent de revue systématique de littérature (données non publiées) portant sur la sécurité de l'association MPH/AP, réalisée à partir de données bibliographiques et de pharmacovigilance, les données issues des essais cliniques mettaient en avant des EI neurologiques et psychiatriques à surveiller, particulièrement lors de l'instauration et chaque changement de posologie d'AP ou de MPH.

Les interactions retrouvées étaient principalement d'ordre pharmacodynamique. Comme développé plus haut, il semble exister une synergie potentialisatrice entre les deux molécules (98). Cette interaction concernerait plus particulièrement les EI neurologiques moteurs (notamment avec la RIS), et les EI d'ordre psychiatriques. Ainsi, l'utilisation d'un traitement combiné par MPH/AP nécessite d'être vigilant au risque de décompensation psychiatrique, surtout chez les patients atteints de trouble psychotique ou de trouble bipolaire, à l'aide d'une surveillance régulière et adaptée. Par ailleurs, le profil pharmacologique de l'AP a probablement un rôle primordial dans la sécurité d'un traitement combiné MPH/AP.

Concernant les interactions d'ordre pharmacocinétique, une étude réalisée *in vitro* puis *in vivo* a évalué l'impact de nombreux AP et de leurs métabolites actifs sur la CES 1, enzyme principale de la métabolisation du MPH (48,134). Parmi ces AP, seuls la thioridazine, la perphénazine et l'ARIP inhibaient l'activité de la CES 1 *in vitro* (134). *In*

*vivo*, seule l'ARIP a été testée en association avec le MPH, et il était retrouvé une augmentation significative de la concentration en MPH total, de L-MPH et approchant la significativité pour l'énantiomère D ( $p=0,06$ ) (134). L'ARIP aurait donc une activité inhibitrice sur la métabolisation du MPH chez la souris. Cependant, il n'a pas été retrouvé de données à ce propos chez l'humain.

## 5. Place de l'association MPH/AP en psychiatrie

Au vu des données retrouvées, il semblerait que l'association MPH/AP puisse être utilisée dans plusieurs situations cliniques.

Pour les patients atteints de TDAH sans comorbidité associée, l'intérêt d'une bithérapie par MPH/AP semble moindre. En effet, à partir des données retrouvées il ne semble pas possible de conclure à une supériorité de l'association par rapport à une monothérapie par MPH. En cas d'inefficacité d'un premier traitement par MPH, ce dernier peut être revu à plusieurs niveaux : posologie, spécialité, ratio LI/LP, horaires d'administration. Bien qu'en France les traitements disponibles soient limités, il existe d'autres alternatives médicamenteuses, psychostimulantes ou non, ayant montré un profil d'efficacité et de sécurité satisfaisants chez l'enfant comme chez l'adulte en monothérapie avant d'envisager d'autres solutions (23,26)

C'est dans le traitement du TDAH associé à un TDC (dont le TOP et le TC) et/ou une agressivité que l'association MPH/AP est la mieux documentée. Il semble néanmoins qu'un traitement préalable par MPH en monothérapie soit préférable devant les données retrouvées. Les recommandations internationales basées sur des consensus d'experts évoquant la possibilité d'associer MPH/RIS en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne dans ce contexte de TDAH associé à un TDC et/ou d'agressivité en pédopsychiatrie sont antérieures (2003, 2004) aux essais cliniques à ce sujet (76–78). Une méta analyse publiée en 2019 rapportait qu'il n'existait pas de consensus sur la façon de titrer et d'optimiser le MPH

notamment avant d'initier un autre traitement (27). Dans les dernières recommandations anglaises du *National Institute for Health and Care Excellence* de la prise en charge du TDAH en 2018, il est proposé qu'à partir de 6 semaines de MPH à une dose appropriée sans réponse suffisante, un autre traitement puisse être envisagé, alors que dans les recommandations françaises de 2013 il est considéré comme inefficace à partir de 4 semaines de traitement en majorant la posologie de 10 mg/j chaque semaine (135,136). En ce sens, il paraît précoce de commencer une bithérapie sur une réponse insuffisante à 3 semaines de MPH à 15 mg/j comme dans l'essai de Jahangard et al. (105). En l'absence de consensus sur le délai et la posologie exacte pour évoquer une réponse insuffisante au MPH, il pourrait être envisagé que devant une réponse partielle après 1 à 2 mois de traitement à une posologie adaptée, (135) une bithérapie avec un AP puisse être initiée, notamment avec la RIS qui est le seul AP ayant montré ses preuves dans cette indication (105,107). Des études complémentaires semblent néanmoins nécessaires afin d'optimiser l'algorithme décisionnel. De plus, des ECR comparant différents AP en association avec le MPH pourraient également être pertinents, notamment la quétiapine qui montrait une certaine efficacité dans l'essai ouvert (108).

Dans le TDAH associé à un trouble bipolaire, il n'a pas été retrouvé de données conclusives sur l'efficacité d'une association MPH/AP en l'absence d'essai clinique bien mené, avec pour seule référence bibliographique le cas clinique d'une patiente ayant de nombreuses autres comorbidités psychiatriques et un traitement par lamotrigine à côté (124). Dans une revue de littérature récente sur la prise en charge du TDAH associé à un trouble bipolaire, la principale règle de prescription est dans un premier temps de stabiliser le trouble de l'humeur, après quoi en cas de persistance d'handicap fonctionnel lié au TDAH, un traitement par MPH, sels d'amphétamine ou atomoxétine peut s'envisager (137). Le manque de données disponibles sur l'association MPH/AP dans ce contexte clinique est préjudiciable car les situations dans lesquelles le clinicien pourrait être confronté à cette possibilité thérapeutique risquent de devenir plus fréquentes,

notamment devant l'augmentation de la reconnaissance du TDAH de l'adulte et la comorbidité fréquente entre ces deux troubles (137).

Malgré le manque d'essai clinique concluant, plusieurs cas cliniques ont rapporté l'intérêt de l'association MPH/AP dans le trouble schizophrénique et schizoaffectif, en particulier pour les patients souffrant de sédation/somnolence diurne excessive en lien avec le traitement AP et stabilisés. Il s'agit néanmoins d'un cadre de prescription hors AMM et d'autres options doivent être envisagées (comme une réduction posologique ou un relais d'AP) bien avant de considérer cette option thérapeutique afin d'éviter d'exposer le patient à un risque supplémentaire d'EI.

## 6. Limites

Cette revue systématique regroupant essais cliniques, études observationnelles et cas clinique a permis d'actualiser nos connaissances sur les indications dans lesquelles une association MPH/AP avait été utilisée et l'efficacité de ces interventions. Elle est à ce jour à notre connaissance la seule revue systématique de littérature à traiter le sujet de l'efficacité de l'association MPH/AP chez l'adulte.

Plusieurs limites sont à soulever dans ce travail. Tout d'abord il est important de relever le peu de données issues d'ECR (7 au total, dont 1 seul en population adulte) dont seuls 2 ont été évalués avec un faible risque de biais, portant sur les enfants et adolescents. De fait, nos connaissances sur l'efficacité de l'association MPH/AP, notamment en population adulte, ont un niveau de preuve très limitée. Sur l'ensemble des essais cliniques, aucun protocole d'étude n'était semblable même lorsqu'ils étudiaient la même pathologie. Le manque d'évaluations standardisées a pu constituer un réel frein à l'interprétation des résultats. De plus, les posologies utilisées pour le MPH étaient rarement rapportées en mg/kg, ne permettant pas de se rendre compte de l'adéquation des doses. Enfin, beaucoup de données dans cette revue sont issues de

cas clinique ce qui limite également le niveau de preuve.

Des recherches complémentaires, notamment des ECR avec un protocole de recherche robuste et adapté à ces situations cliniques, des études de cohorte sur plusieurs années, chez l'enfant mais aussi et surtout l'adulte, sont nécessaires afin de définir avec plus de précision la place de l'association MPH/AP en psychiatrie.

## Conclusion

La co-prescription de MPH et d'AP bien qu'encore peu répandue, tend à augmenter d'après les données pharmacoépidémiologiques récentes. Ce travail de thèse a mis en avant le peu de données disponibles concernant l'efficacité d'une telle association, notamment chez l'adulte. Néanmoins, dans les données retrouvées, il semblerait que le MPH et les AP ne diminuent pas l'efficacité l'un de l'autre. Un mécanisme synergique entre ces deux molécules a été décrit mais ce dernier reste très théorique à ce jour. L'association MPH/AP, en prenant en compte les données actuelles sur sa sécurité, paraît pertinente pour les enfants et adolescents atteints de TDAH présentant des comorbidités telles qu'un TDC et/ou de l'agressivité, en cas de réponse insuffisante au MPH en monothérapie. Si seule l'association MPH/RIS a montré une supériorité par rapport au MPH en monothérapie dans ce cadre, d'autres AP tels que la quétiapine pourraient s'avérer des pistes intéressantes. Des investigations complémentaires rassemblant des données d'efficacité et de sécurité, en particulier chez l'adulte, sont nécessaires afin d'étayer les hypothèses apportées par les résultats de cette revue.



# Bibliographie

1. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N06BA&showdescription=no](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA&showdescription=no)
2. Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, Rush CR. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 août 2020;13(8):825-33.
3. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. déc 2010;2(4):241-55.
4. Myers RL. The 100 most important chemical compounds: a reference guide. Westport, Conn: Greenwood Press; 2007. 178-180 p.
5. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. avr 2004;19(3):151-80.
6. Wenthur CJ. Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chem Neurosci*. 17 août 2016;7(8):1030-40.
7. Zimmer L, Fournier P. Tout ce que vous devez connaître sur le méthylphénidate (sans oser le demander...). *Arch Pédiatrie*. avr 2018;25(3):229-35.
8. Janowsky DS. Provocation of Schizophrenic Symptoms by Intravenous Administration of Methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*. 1 févr 1973;28(2):185.
9. Lieberman JA, Alvir J, Geisler S, Ramos-Lorenzi J, Woerner M, Novacenko H, et al. Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. oct 1994;11(2):107-18.
10. Barkley RA. The effects of methylphenidate on various types of activity level and attention in hyperkinetic children. *J Abnorm Child Psychol*. 1977;5(4):351-69.
11. Organisation des Nations Unies. Convention de 1971 sur les substances psychotropes. 1971.
12. Stevens T, Sangkuhl K, Brown JT, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: methylphenidate pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. août 2019;29(6):136-54.
13. Bordet R., Carton L., Dondaine T. *Neuropsychopharmacologie*. Société française de pharmacologie et de thérapeutique, Collège national de pharmacologie médicale, éditeurs. Elsevier Masson; 2019.
14. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:255-70.
15. Markowitz JS, DeVane CL, Ramamoorthy S, Zhu HJ. The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT(1A) receptor. *Pharm*. févr 2009;64(2):123-5.
16. What is the Mechanism of Action of Methylphenidate? [Internet]. *Psych Scene Hub*. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://psychscenehub.com/psychpedia/methylphenidate-mechanism-of-action-side-effects-and-dosing/>
17. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press; 2013.
18. Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 août 1983;226(2):382-6.
19. Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. août 2013;9(8):1001-14.
20. Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - AVIS - MEDIKINET®. 2020 juin.
21. METHYLPHENIDATE MYLAN PHARMA [Internet]. VIDAL. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methylphenidate-mylan-pharma-86224.html>
22. Haute Autorité de santé. 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]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_recommandations.pdf)
23. Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate. HAS; 2021 mars.
24. Trenque T, Herlem E, Abou Taam M, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. *SpringerPlus*. déc 2014;3(1):286.
25. ANSM. Lettre aux médecins (généralistes, pédiatres, neurologues, psychiatres) et pharmaciens hospitaliers et d'officine - Médicaments à base de méthylphénidate (CONCERTA LP, RITALINE, RITALINE LP, MEDIKINET, QUASYM LP et génériques): modification des conditions de prescription et de délivrance [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://mcusercontent.com/6e0fa86cb67b5d4a98c4d0019/files/8c518f83-b3cb-c387-ee32-a00cdd5040dc/Sept\\_2021\\_Courrier\\_%C3%A0\\_destination\\_des\\_PDS\\_ANSM.pdf](https://mcusercontent.com/6e0fa86cb67b5d4a98c4d0019/files/8c518f83-b3cb-c387-ee32-a00cdd5040dc/Sept_2021_Courrier_%C3%A0_destination_des_PDS_ANSM.pdf)
26. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. sept 2018;5(9):727-38.
27. Ching C, Eslick GD, Poulton AS. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 juill 2019;173(7):630.
28. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25 nov 2015 [cité 12 janv 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009885.pub2>
29. Ministère des solidarités et de la santé, ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - METHYLPHENIDATE

- MYLAN PHARMA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68296221&typedoc=R>
30. Méthylphénidate [Internet]. Pharmacomedicale.org - Site du collège national de pharmacologie médicale. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/methylphenidate>
  31. Singh I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci*. déc 2008;9(12):957-64.
  32. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry*. août 2014;55(8):878-85.
  33. de Oliveira Cata Preta B, Miranda VIA, Bertoldi AD. Psychostimulant Use for Neuroenhancement (Smart Drugs) among College Students in Brazil. *Subst Use Misuse*. 17 févr 2020;55(4):613-21.
  34. McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, Wechsler H. Non-medical use of prescription stimulants among US college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addiction*. janv 2005;100(1):96-106.
  35. Fuermaier ABM, Tucha O, Koerts J, Tucha L, Thome J, Faltraco F. Feigning ADHD and stimulant misuse among Dutch university students. *J Neural Transm*. juill 2021;128(7):1079-84.
  36. Clemow DB, Walker DJ. The Potential for Misuse and Abuse of Medications in ADHD: A Review. *Postgrad Med*. sept 2014;126(5):64-81.
  37. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. nov 1999;40(6):407-14.
  38. Boyd-Kimball D, Gonczy K, Lewis B, Mason T, Siliko N, Wolfe J. Classics in Chemical Neuroscience: Chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*. 16 janv 2019;10(1):79-88.
  39. Laborit H, Huguenard P. [Artificial hibernation by pharmacodynamical and physical means]. *Presse Med*. 13 oct 1951;59(64):1329.
  40. Hamon null, Paraire null, Velluz null. [Effect of R. P. 4560 on maniacal agitation]. *Ann Med Psychol (Paris)*. mars 1952;110(1 3):331-5.
  41. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle*. Flammarion. 2002.
  42. Kidron A, Nguyen H. Phenothiazine [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556113/>
  43. Butyrophénones [Internet]. Pharmacomedicale.org - Site du collège national de pharmacologie médicale (CNPM). [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/butyrophenones>
  44. Donahue TJ, Hillhouse TM, Webster KA, Young R, De Oliveira EO, Porter JH. Discriminative stimulus properties of the atypical antipsychotic amisulpride: comparison to its isomers and to other benzamide derivatives, antipsychotic, antidepressant, and anti-anxiety drugs in C57BL/6 mice. *Psychopharmacology (Berl)*. déc 2017;234(23-24):3507-20.
  45. Sylte I, Dahl SG. Molecular Structure and Dynamics of cis(Z)- and trans(E)-Flupenthixol and Clopenthixol. *Pharm Res*. 1991;8(4).
  46. Chopko TC, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem Neurosci*. 18 juill 2018;9(7):1520-9.
  47. Casey AB, Canal CE. Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS Chem Neurosci*. 21 juin 2017;8(6):1135-46.
  48. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Clozapine. *ACS Chem Neurosci*. 17 juill 2013;4(7):1018-25.
  49. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Rispéridone. HAS; 2011 nov.
  50. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Avis - Aripiprazole. HAS; 2013 nov.
  51. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Olanzapine. HAS; 2018 oct.
  52. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Zuclopenthixol. 2021 déc.
  53. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Cyamémazine. 2020 avr.
  54. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Flupenthixol. 2017 janv.
  55. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Tiapride. HAS; 2017 sept.
  56. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Sulpiride. HAS; 2017 févr.
  57. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Propériciazine. HAS; 2017 févr.
  58. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Loxapine. HAS; 2017 févr.
  59. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Lévopromémazine. HAS; 2017 févr.
  60. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Avis - Chlorpromazine. HAS; 2017 janv.
  61. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Amisulpride. HAS; 2016 déc.
  62. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Fluphénazine. 2016 oct.
  63. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Halopéridol. 2016 juill.
  64. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Lurasidone. HAS; 2014 nov.
  65. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Clozapine. 2013 déc.
  66. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Pipamperone. 2012 nov.
  67. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Pimozide. HAS; 2012 nov.
  68. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Pipotiazine. HAS; 2012 avr.
  69. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Quétiapine. HAS; 2011 nov.
  70. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*. 23 juill 2015;21(23):3280-97.
  71. Sultan RS, Wang S, Crystal S, Olfson M. Antipsychotic Treatment Among Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Netw Open*. 26 juill 2019;2(7):e197850.

72. Mac Avin M, Teeling M, Bennett KE. Trends in attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) medications among children and young adults in Ireland: a repeated cross-sectional study from 2005 to 2015. *BMJ Open*. avr 2020;10(4):e035716.
73. Rohde C, Polcwiartek C, Asztalos M, Nielsen J. Effectiveness of Prescription-Based CNS Stimulants on Hospitalization in Patients With Schizophrenia: A Nation-Wide Register Study. *Schizophr Bull*. 13 2018;44(1):93-100.
74. Scholle O, Banaschewski T, Enders D, Garbe E, Riedel O. Use and Characteristics of Antipsychotic/Methylphenidate Combination Therapy in Children and Adolescents with a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2018;28(6):415-22.
75. Sikirica V, Fridman M, Bruno A, Hodgkins P, Erder MH. Concomitant Pharmacotherapy of Psychotropic Medications in EU Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Drugs RD*. déc 2013;13(4):271-80.
76. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. janv 2004;14(1):11-28.
77. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juin 2006;45(6):642-57.
78. Pappadopulos E, Macintyre Ii JC, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A, et al. Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAAY). Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 2003;42(2):145-61.
79. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E, Chait A, Crystal S, Jensen PS, et al. Treatment of Maladaptive Aggression in Youth: CERT Guidelines II. Treatments and Ongoing Management. *PEDIATRICS*. 1 juin 2012;129(6):e1577-86.
80. Palmer ED, Finger S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and « Mental Restlessness » (1798). *Child Adolesc Ment Health*. mai 2001;6(2):66-73.
81. Still G. The Goulstonian Lectures ON SOME ABNORMAL PSYCHICAL CONDITIONS IN CHILDREN. *The Lancet*. 12 avr 1902;159(4102):1008-13.
82. American Psychiatric Association. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. 2013 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X19302771>
83. Epstein JN, Loren RE. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: subtle but important. *Neuropsychiatry*. oct 2013;3(5):455-8.
84. Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, et al. Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'Encephale*. févr 2020;46(1):30-40.
85. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. févr 2014;48(2):209-25.
86. Palladino VS, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. juin 2019;29(3):63-78.
87. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep*. janv 2017;19(1):1.
88. Ilie G, Vingilis ER, Mann RE, Hamilton H, Toplak M, Adlaf EM, et al. The association between traumatic brain injury and ADHD in a Canadian adult sample. *J Psychiatr Res*. 2015;69:174-9.
89. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 avr 2015;135(4):e994-1001.
90. Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A, Ahmadi N, Hooshyari Z, Mostafavi SA, et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *J Atten Disord*. juin 2019;25(8):1058-67.
91. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *PEDIATRICS*. 1 mars 2011;127(3):462-70.
92. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. déc 2017;17(1):302.
93. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*. mai 2001;42(4):487-92.
94. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. sept 2006;256(S1):i26-31.
95. Linton D, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. Antipsychotic and Psychostimulant Drug Combination Therapy in Attention Deficit/Hyperactivity and Disruptive Behavior Disorders: A Systematic Review of Efficacy and Tolerability. *Curr Psychiatry Rep*. mai 2013;15(5):355.
96. Stämpfli D, Weiler S, Burden AM. Movement disorders and use of risperidone and methylphenidate: a review of case reports and an analysis of the WHO database in pharmacovigilance. *Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]*. 3 juill 2020 [cité 5 juill 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00787-020-01589-2>
97. Henriet X, Caravaca Munoz A, Deschamps C, Welniarz B. La prescription de méthylphénidate associée aux antipsychotiques atypiques en pédopsychiatrie : revue de la littérature. *Inf Psychiatr*. 2018;94(2):121-7.
98. Yanofski J. The Dopamine Dilemma. *Psychiatry Edmont*. juin 2010;7(6):18-23.
99. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7)(e1000097).

100. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers R, Sterne JA. Chapter 8 : Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane; 2022.
101. Rogeness GA, Macedo C. Therapeutic Response of a Schizophrenic Boy to a Methylphenidate-Chlorpromazine Combination. *Am J Psychiatry*. 1983;140:932-3.
102. Sternlicht HC, Wells SR. RISPERIDONE IN CHILDHOOD SCHIZOPHRENIA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 1995;34(5):540.
103. Weizman A, Weitz R, Szekely GA, Tyano S, Belmaker RH. Combination of Neuroleptic and Stimulant Treatment in Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. *J Am Acad Child Psychiatry*. mai 1984;23(3):295-8.
104. Gittelman-Klein R. Comparative Effects of Methylphenidate and Thioridazine in Hyperkinetic Children: I. Clinical Results. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 1976;33(10):1217.
105. Jahangard L, Akbarian S, Haghighi M, Ahmadpanah M, Keshavarzi A, Bajoghli H, et al. Children with ADHD and symptoms of oppositional defiant disorder improved in behavior when treated with methylphenidate and adjuvant risperidone, though weight gain was also observed - Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Res*. mai 2017;251:182-91.
106. Safavi P, Dehkordi AH, Ghasemi N. Comparison of the effects of methylphenidate and the combination of methylphenidate and risperidone in preschool children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Adv Pharm Technol Res*. déc 2016;7(4):144-8.
107. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD, Arnold LE, Molina BSG, McNamara NK, et al. What Does Risperidone Add to Parent Training and Stimulant for Severe Aggression in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. janv 2014;53(1):47-60.e1.
108. Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine Addition in Methylphenidate Treatment-Resistant Adolescents with Comorbid ADHD, Conduct/Oppositional-Defiant Disorder, and Aggression: A Prospective, Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. juin 2007;17(3):334-47.
109. Bandou N, Koike K, Matuura H. Predictive familial risk factors and pharmacological responses in ADHD with comorbid disruptive behavior disorders. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. juin 2010;52(3):415-9.
110. Gnanavel S. Tardive Oculogyric Crisis With Low-Dose Antipsychotic in an Adolescent: A Case Report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 22 nov 2018;20(6):18102275.
111. Ekinci O, Sabuncuoglu O. Psychosis associated with switching from risperidone to aripiprazole in an adolescent on methylphenidate treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mars 2011;35(2):648-9.
112. Alamiri B, Naguy A. Methylphenidate-Induced Persistent Hiccups in a Child With ADHD Relieved by Add-On Risperidone. *Am J Ther*. 1 oct 2020;28(6):e706-7.
113. Husain A, Chapel J, Malek-Ahmadi P. Methylphenidate, neuroleptics and dyskinesia-dystonia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. avr 1980;25(3):254-8.
114. Pan PY, Fu AT, Yeh CB. Aripiprazole/Methylphenidate Combination in Children and Adolescents with Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. déc 2018;28(10):682-9.
115. Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF, Rohde LA. Methylphenidate Combined with Aripiprazole in Children and Adolescents with Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Crossover Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. oct 2009;19(5):553-61.
116. Javelot H, Glay-Ribau C, Ligier F, Weiner L, Didelot N, Messaoudi M, et al. Methylphenidate-risperidone combination in child psychiatry: A retrospective analysis of 44 cases. *Ann Pharm Fr*. mai 2014;72(3):164-77.
117. Sertdemir M, Akça ÖF. Aripiprazole Treatment of Compulsive Behaviors Associated With Methylphenidate in a Child With Down Syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2018;38(2):159-61.
118. Chen MH, Bai YM, Chen YS, Huang KL, Hsu JW, Su TP. Comorbidity of narcolepsy and schizophrenia in an adolescent patient. *J Chin Med Assoc*. nov 2014;77(11):598-600.
119. Ayd FJ. Protracted Administration of Methylphenidate (Ritalin). *Psychosomatics*. mai 1964;5(3):180-7.
120. Carpenter MD, Winsberg BG, Camus LA. Methylphenidate Augmentation Therapy in Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(4).
121. Sarfati D, Lai J, Margolese HC. Methylphenidate as Treatment for Clozapine-Induced Sedation in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 26 juin 2018;
122. Skoretz P, Tang C. Stimulants for impulsive violence in schizophrenia spectrum disordered women: a case series and brief review. *CNS Spectr*. déc 2016;21(6):445-9.
123. Bajwa WK, Rastegarpour A, Bajwa OA, Babbitt J. The management of catatonia in bipolar disorder with stimulants. *Case Rep Psychiatry*. 2015;2015:423025.
124. Guerdjikova AI, McElroy SL. Adjunctive Methylphenidate in the Treatment of Bulimia Nervosa Co-occurring with Bipolar Disorder and Substance Dependence. *Innov Clin Neurosci*. févr 2013;10(2):30-3.
125. Miller SC. Methylphenidate for clozapine sedation. *Am J Psychiatry*. sept 1996;153(9):1231-2.
126. Burke M, Sebastian CS. Treatment of clozapine sedation. *Am J Psychiatry*. déc 1993;150(12):1900-1.
127. Nishikawa T, Araki Y, Hayashi T. Intractable hiccups (singultus) abolished by risperidone, but not by haloperidol. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14:13.
128. Zeshan M, Majeed MH, Hanif A. Successful Treatment of Catatonia with Methylphenidate in a 25-Year-Old

Patient With Schizophrenia. Prim Care Companion CNS Disord. 1 mars 2018;20(2):17102163.

129. Prowler ML, Weiss D, Caroff SN. Treatment of catatonia with methylphenidate in an elderly patient with depression. Psychosomatics. févr 2010;51(1):74-6.

130. Neuhut R, Levy R, Kondracke A. Resolution of catatonia after treatment with stimulant medication in a patient with bipolar disorder. Psychosomatics. oct 2012;53(5):482-4.

132. Lieberman JA, Alvir J, Geisler S, Ramos-Lorenzi J, Woerner M, Novacenko H, et al. Methylphenidate Response, Psychopathology and Tardive Dyskinesia as Predictors of Relapse in Schizophrenia. Neuropsychopharmacology. oct 1994;11(2):107-18.

133. Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, Wei J, Liu A, Liu S, et al. Methylphenidate Exerts Dose-Dependent Effects on Glutamate Receptors and Behaviors. Biol Psychiatry. déc 2014;76(12):953-62.

134. Zhu HJ, Appel DI, Peterson YK, Wang Z, Markowitz JS. Identification of selected therapeutic agents as inhibitors of carboxylesterase 1: Potential sources of metabolic drug interactions. Toxicology. 11 avr 2010;270(2-3):59-65.

135. ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. 2013.

136. Recommendations | Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/recommendations>

137. Salvi V, Ribuoli E, Servasi M, Orsolini L, Volpe U. ADHD and Bipolar Disorder in Adulthood: Clinical and Treatment Implications. Medicina (Mex). 10 mai 2021;57(5):466.

**AUTEUR(E) : Nom : Caron****Prénom : Clément****Date de soutenance : 05/10/2022****Titre de la thèse :** Efficacité et place de la coprescription de méthylphénidate et d'antipsychotique en psychiatrie : une revue systématique de la littérature**Thèse - Médecine - Lille 2022****Cadre de classement :** *Psychiatrie***DES + FST/option :** *Psychiatrie + Pharmacologie***Mots-clés :** **Psychiatrie, Méthylphénidate, Antipsychotique, Pharmacologie, TDAH****Efficacité et place de la coprescription de méthylphénidate et d'antipsychotique en psychiatrie : une revue systématique de la littérature**

**Contexte :** Le méthylphénidate (MPH), médicament de première intention en France du Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et les antipsychotiques (AP) sont deux médicaments qui tendent à être de plus en plus co-prescrits. Pourtant, ces deux traitements ont des mécanismes d'action au premier abord contraires sur le plan dopaminergique. L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des données d'efficacité sur cette association en psychiatrie pour mieux définir sa place en pratique.

**Méthode :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée sur la base de données MedLine avec l'algorithme de mots clés suivant : « (*methylphenidate*) AND (*neuroleptic OR antipsychotic OR amisulpride OR aripiprazole OR risperidone OR chlorpromazine OR clozapine OR cyamemazine OR flupentixol OR haloperidol OR levomepromazine OR loxapine OR olanzapine OR paliperidone OR pipamperone OR propericiazine OR quetiapine OR sulpiride OR thioridazine OR tiapride OR zuclopenthixol*). » La période explorée était de la création de la base jusqu'au 29 mai 2022. Les articles contenant des données originales sur l'efficacité de l'association de ces molécules ont été inclus. Le risque de biais des essais cliniques randomisés a été évalué à partir de la méthode Cochrane RoB-2 (*Risk of Bias Tool*).

**Résultats :** 26 articles ont été inclus, dont 18 concernant des enfants et adolescents et 8 des adultes. Il n'a pas été mis en évidence de données permettant de dire que la co-prescription des deux molécules diminuait l'efficacité l'une de l'autre. En revanche, les études et cas cliniques retrouvaient une efficacité de cette association dans le TDAH avec certaines comorbidités, en particulier les troubles disruptifs du comportement (TDC) et l'agressivité chez l'enfant et l'adolescent. Seule l'association MPH/rispéridone a montré une efficacité supérieure au MPH sur les symptômes du TDC et l'agressivité. Certaines données retrouvées chez l'adulte évoquaient que cette association puisse être efficace dans le trouble psychotique pour des patients stables souffrant de sédation excessive induite par les AP, mais le niveau de preuve reste faible.

**Conclusion :** La co-prescription de MPH et d'AP pourrait s'avérer utile dans certaines indications. Cependant, l'intérêt de cette association est à mettre en balance avec le risque potentiellement synergique d'effets indésirables. Devant le peu de données disponibles, notamment chez l'adulte, d'autres études sont nécessaires.

**Composition du Jury :****Président : Professeur Olivier COTTENCIN****Asseseurs : Professeur Luc DEFEBVRE  
Docteur Axel BASTIEN****Directeur de thèse : Docteur Louise CARTON**