



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Claire GLAY-RIBAU

le 20 Mai 2011

BITHERAPIE METHYLPHENIDATE - RISPERIDONE EN PEDOPSYCHIATRIE

PROFIL CLINIQUE DE 44 PATIENTS

Examineurs de la thèse :

M. D. SIBERTIN-BLANC
Mme C. VIDAILHET
M. P. MONIN
M. B. KABUTH
M. H. JAVELOT

Professeur
Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en Pharmacie

Président
Juge
Juge
Juge et Directeur
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN
Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER
Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Bi chimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

*A Notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC,
Professeur de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.*

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous avons pu apprécier la qualité et la richesse de vos enseignements dispensés durant nos semestres d'internat.

Nous vous sommes très reconnaissante de votre accueil en tant qu'interne dans votre service et vous remercions du partage de vos expériences, de votre soutien et également de votre disponibilité dans les situations cliniques délicates.

Plus personnellement, nous tenons également à vous exprimer toute notre gratitude pour votre regard bienveillant et rempli d'humanité tout spécialement lors de notre « maternité ».

Que ce modeste travail soit pour vous un signe de l'estime et du respectueux attachement que nous vous témoignons.

A notre Maître et Juge,
Madame le Professeur Colette VIDAILHET,
Professeur Emérite de Pédopsychiatrie,
Officier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir fait découvrir la pédopsychiatrie, d'abord lors de vos enseignements en sciences humaines et sociales au cours de notre première année de médecine, puis lors d'un de nos stages réalisé en tant qu'externe dans votre service.

Par ce modeste travail, veuillez trouver l'expression de notre profond respect et de toute notre admiration.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre MONIN,

Professeur de Pédiatrie.

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Nous avons grandement apprécié vos qualités humaines et pédagogiques lors de vos enseignements à la faculté de médecine et également lors d'un de nos semestres d'externat réalisé dans votre service.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et de toute notre admiration.

*A notre Directeur de Thèse, Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Bernard KABUTH,
Professeur de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent,
Docteur en Psychologie.*

Nous vous remercions infiniment de nous avoir fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse et d'avoir accepté de le diriger.

Nous vous sommes extrêmement reconnaissante de votre participation active au remplissage des questionnaires, de votre extrême disponibilité, de vos encouragements et de tous les précieux conseils prodigués au cours de ce travail.

Dès notre externat, nous avons été grandement admirative de vos analyses des situations cliniques, de vos explications psychopathologiques, de votre facilité à nous les transmettre et de vos compétences pédagogiques : vous avez participé à notre choix de spécialité lors de notre période d'hésitations.

Nous gardons un excellent souvenir de notre semestre passé au sein de votre service, dans lequel nous sommes très heureuse de revenir pour terminer notre internat. Ce fut un honneur d'assister à vos entretiens familiaux et de partager avec vous des situations cliniques délicates. Notre pratique restera à jamais marquée par votre enseignement...

Veillez trouver ici un signe de la gratitude, de l'estime et du respectueux attachement que nous vous témoignons.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Hervé Javelot,

Docteur en Pharmacie.

Nous vous remercions infiniment de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Nous avons grandement apprécié travailler à vos côtés au cours de ce travail. Nous vous sommes extrêmement reconnaissante de votre précieuse aide bibliographique, de votre disponibilité, de vos réponses rapides et de l'intérêt que vous avez porté à la rédaction de notre thèse.

Nous sommes très admirative de votre dynamisme, de vos connaissances pharmacologiques et de vos qualités pédagogiques.

Par ce modeste travail, veuillez recevoir un signe de l'admiration et du profond respect que vous nous témoignons.

Pour l'élaboration de ce travail, un grand merci :

A Madame le Docteur Marie SOCHA et Monsieur le Docteur Hervé JAVELOT, pour leur aide précieuse dans l'élaboration de notre questionnaire,

A tous les médecins ayant donné de leur temps au remplissage de notre questionnaire : Mesdames les Docteurs Marie-Christine DOLEANS, Nelly LE DUIGOU, Fabienne LIGIER, Leila MAAZI, Christine MORISE, Monsieur le Docteur Festus BODY-LAWSON et Monsieur le Professeur Bernard KABUTH,

A Monsieur le Docteur Nicolas JAY, pour ses qualités d'épidémiologiste et sa disponibilité,

A Monsieur le Docteur Michel BOUBLIL, pour son intérêt porté à notre travail et pour nos échanges de bibliographie,

A Madame Marie-Chantal DOSCH et Madame Delphine POIROT, secrétaires dans le service du Professeur Kabuth, pour leur disponibilité, leur aide dans le recueil des dossiers et pour leur collaboration dans l'organisation de la soutenance de notre thèse,

Au personnel du D.I.M. du Centre Psychothérapique de Nancy, pour sa gentillesse et ses résolutions de nos problèmes d'Excel[®],

A Madame Fabienne GILET et Madame Françoise PIERRON, documentalistes à la bibliothèque du Centre Psychothérapique de Nancy, pour leur précieuse aide dans le recueil de nos articles,

A Mademoiselle le Docteur Anne MANGIN, chef du service pharmacie du Centre Psychothérapique de Nancy, pour ses recherches au sujet de la spécialité Risperdal[®],

A toute l'équipe de l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques, qui nous a soutenue et encouragée au quotidien ces six derniers mois ; merci notamment à nos médecins seniors pour leur gentillesse et leur bienveillance : Mesdames les Docteurs Catherine PICHENE et Anne MORANA et Messieurs les Docteurs Bernard NORROY, Cyril BOUTINAUD et Sylvain DURAND,

Au personnel de la crèche Bergamote du CPN, grâce auquel j'ai pu travailler sereinement, sachant ma fille Clémentine entre de bonnes mains...

A tous les enfants et adolescents et à leur famille, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

Pour la formation professionnelle, un grand merci :

A toute l'équipe d'ESQUIROL 1 du Centre Hospitalier Spécialisé de Ravenel à Mirecourt, qui m'a accueillie à l'aube de mes fonctions d'interne,

A Monsieur le Docteur Jacques BRAUD, pour ses qualités humaines, le partage de son savoir psychanalytique et sa grande écoute,

A toute l'équipe de la consultation de pédiatrie, à Monsieur le Docteur Alain MORALI pour son enseignement de la gastro-pédiatrie et pour son ouverture d'esprit à la pédopsychiatrie,

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN et à toute l'équipe de l'Unité 3 de Psychiatrie et de Psychologie clinique du CHU de Nancy,

A Monsieur le Docteur Nicolas WERNER, pour sa gentillesse, sa disponibilité et toutes ses qualités professionnelles,

Et à Madame Pierrette WITKOWSKI, pour son chaleureux accueil au sein de ses séances de thérapie familiale et, plus personnellement, pour ses précieux conseils,

A Monsieur le Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC et aux équipes du 2^{ème} secteur infanto-juvénile, en particulier celles des CMP de Lunéville pour Enfants et Adolescents et celle de l'hôpital de Jour pour Enfants de Lunéville,

A Madame le Docteur Marie-José GROSS et aux équipes d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'Enfants du CHU de Nancy,

A Monsieur le Professeur Bernard KABUTH et à toute l'équipe du service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital d'Enfants du CHU de Nancy,

A Madame le Docteur Fabienne LIGIER : mon semestre sous ta seniorisation restera le meilleur de mon internat. Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ta présence dans les situations difficiles, et plus personnellement, pour ton accompagnement dans ma « maternalité »...

A Madame le Docteur Stéphanie BEDES-BOURION, aux côtés de laquelle nous sommes heureuse de terminer notre internat,

A Madame le Docteur Catherine PICHENE et à toute l'équipe de l'Unité d'Accueil des Urgences Psychiatriques du CHU de Nancy.

Et plus personnellement, un grand merci :

A mon mari, Rémi : à notre Amour, à tous nos bonheurs quotidiens, petits et grands et à la réalisation de mes rêves de « P.C. » ! Merci infiniment pour ta bonne humeur, la facilité de vivre à tes côtés, ton soutien, ta patience, ton aide, ta relecture... A tous les bonheurs ensoleillés qui nous attendent encore et encore mon Amour !

A notre fille Clémentine, merveille des merveilles, qui illumine ma vie et me comble dans mon rôle de Maman. A toutes les découvertes et les bonheurs qui t'attendent ma Puce !

A ma mère : à ton amour et à celle que tu es devenue ; je suis si fière de toi ! A notre complicité mère-fille, à mon émerveillement de te voir très épanouie dans ton nouveau rôle de grand-mère ! A ta venue prochaine avec Papa sous un climat plus clément... je n'en doute pas !

A mon père : à ton amour et à ta bienveillance à l'égard de mon équilibre, sachant m'ouvrir l'esprit dans les moments difficiles (Quercus !) : à tous nos moments sportifs partagés ! Tu m'as transmis ton amour pour l'éclectisme, et ce, dès mon plus jeune âge !

A mon frère Thomas : un immense merci à ton infinie gentillesse, à ton soutien, à ton « coaching » sportif et à ton adorable présence auprès de Clémentine ! Je suis fière de toi, de tous tes exploits sportifs et de ta réussite professionnelle. A tous les merveilleux moments « fromagers » que nous allons encore partager !

A mon « petit » frère Pierre : à tous ces merveilleux moments que nous avons passés, à mon regard « maternant » sur toi... A toutes nos discussions « familiales », à nos points communs « révolutionnaires » passés et à venir ! A notre Pacte : à nos échanges Levy-Musso contre Grangé !

A Mamie Souris : à ton dynamisme exceptionnel à l'aube de tes 82 ans et à nos longues conversations téléphoniques ! A ton amusement devant les premiers pas dans la vie de Clémentine !

A Papy Michel, parti trop tôt...

A Mamie et Papy : à votre témoignage d'Amour après 62 ans d'années de mariage ! A la joie de vous voir arrière-grands-parents !

A Adeline&Vincent et leur fille Anaïs : à notre venue prochaine sur Paris (c'est promis !) et à nos moments de détente, passés et futurs, du côté de la Corniche d'Or !

A Lucie & Gaëtan et leurs enfants Clément et Julia. A toi Lucie, tout particulièrement : à notre complicité lors de notre adolescence ! En espérant que nos choix de vie ne nous éloignent pas trop...

A ma Marraine, Marie-Thérèse : à ta présence bienveillante et à ton immense générosité !

A ma belle-famille :

A Evelyne & Dany : merci pour votre chaleureux accueil au sein de votre famille, vos encouragements tout au long de mes études et pour votre rôle de grands-parents, que vous réalisez à merveille !

A Simon & Alice, leurs enfants Théo et Petit Bébé : merci pour votre simplicité, votre regard d'aînés à la fois bienveillant et discret et pour le partage de votre amour du sport,

A Claire & Eric, leurs enfants Juliette, Sacha et Jean : à toi, tout particulièrement, Claire, mon homonyme, à nos discussions passionnées « philosophico-pédopsychiatriques » !

A Madeleine, dont j'espère connaître un jour le secret de jouvence !

A toute ma famille : merci pour tous les bons moments passés depuis 28 ans...

A Coraline, ma meilleure amie. A notre amitié qui dure depuis si longtemps. A nos fous-rires, nos délires, nos danses mais également à nos discussions, réflexions, à tes conseils et à ta guidance bienveillante, qui indubitablement, m'ont fait mûrir et m'ont aidée à être devenue celle que je suis à ce jour... A l'intérêt que tu as porté à ma thèse, à tes conseils avisés. A tous les bonheurs qui nous attendent encore et encore, à Nancy et ailleurs... au soleil !

A tous mes amis de ces années d'internat, et en particulier :

A Marianne : à notre amitié, née durant notre semestre réalisé en tant que co-internes,

A Sarah, Claire et Céline : à quand notre prochaine « soirée-filles » ?!...

A mes amies les plus anciennes : Elodie et Sophie, à nos fous-rires pour « des riens », mais tellement agréables !

A William : à ta grande générosité, à ta spontanéité et à nos repas partagés !

A Guillaume : à ta gentillesse, à l'intérêt que tu as porté à mes problèmes de statistiques !

A tous ceux qui m'ont permis d'arriver là où j'en suis actuellement,

Un grand Merci à tous.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

Table des matières	21
Table des illustrations : tableaux et graphiques	26
Abréviations.....	29
INTRODUCTION	31
1^{ère} partie : 	

2.2.1.1.	Âge lors de la monothérapie	60
2.2.1.2.	Âge lors de la bithérapie	61
2.2.2.	Groupe MPH	61
2.2.2.1.	Âge lors de la monothérapie	62
2.2.2.2.	Âge lors de la bithérapie	62
2.2.3.	Groupe RD	63
2.2.3.1.	Âge lors de la monothérapie	63
2.2.3.2.	Âge lors de la bithérapie	64
2.3.	Quotient intellectuel	65
2.3.1.	Pour les 44 patients	65
2.3.2.	Groupe MPH et groupe RD	65
2.4.	Antécédents somatiques personnels	66
2.4.1.	Groupe MPH	66
2.4.2.	Groupe RD	67
2.5.	Facteurs Z : caractéristiques psychosociales	69
2.5.1.	Groupe MPH	69
2.5.2.	Groupe RD	70
2.6.	Suivi antérieur	72
3.	Diagnostics psychiatriques, comorbidités psychiatriques et suivi	73
3.1.	Diagnostics psychiatriques	73
3.1.1.	Groupe MPH	74
3.1.1.1.	Diagnostics posés lors de la monothérapie par méthylphénidate.....	76
3.1.1.2.	Diagnostics posés lors de la bithérapie	77
3.1.1.3.	Evolution des diagnostics entre la mono- et la bithérapie	78
3.1.2.	Groupe RD	81
3.1.2.1.	Diagnostics posés lors de la monothérapie par rispéridone	82
3.1.2.2.	Diagnostics posés lors de la bithérapie	83
3.1.2.3.	Evolution des diagnostics entre la mono- et la bithérapie	83
3.2.	Comorbidités psychiatriques.....	86
3.2.1.	Groupe MPH	86
3.2.2.	Groupe RD	87
3.3.	Autre suivi	88
4.	Résultats généraux concernant le traitement	89
4.1.	Posologies de méthylphénidate et de rispéridone	89
4.1.1.	Groupe MPH	89
4.1.2.	Groupe RD	92
4.2.	Durée de la monothérapie	95
4.2.1.	Groupe MPH	95
4.2.2.	Groupe RD	96
4.3.	Evolution de la bithérapie	97
4.4.	Durée de la bithérapie.....	98
4.4.1.	Bithérapie poursuivie	98
4.4.2.	Bithérapie suspendue.....	98
4.4.2.1.	Groupe MPH	98
4.4.2.2.	Groupe RD.....	99
4.5.	Forme du méthylphénidate au cours de la bithérapie	100
4.5.1.	Groupe MPH	100
4.5.2.	Groupe RD	100

4.6.	Lieu d'initiation de la bithérapie	102
4.6.1.	Dans le groupe MPH	102
4.6.2.	Dans le groupe RD	102
4.7.	Autre traitement	103
4.7.1.	Groupe MPH	103
4.7.2.	Groupe RD	105
4.8.	Impression clinique globale.....	107
4.8.1.	Groupe MPH	107
4.8.2.	Groupe RD	108
4.9.	Jugement des parents	109
4.9.1.	Alliance avec les parents	109
4.9.2.	Regard des parents sur la bithérapie.....	110
4.9.3.	Parents demandeurs de la bithérapie	110
5.	Evolution des symptômes psychiatriques : résultats	111
5.1.	Groupe MPH.....	111
5.1.1.	Avant la monothérapie	111
5.1.2.	Lors de la monothérapie par MPH	112
5.1.3.	Lors de la bithérapie	114
5.2.	Groupe RD	116
5.2.1.	Avant la monothérapie.....	116
5.2.2.	Lors de la monothérapie par RD.....	117
5.2.3.	Lors de la bithérapie	119
6.	Effets secondaires : résultats	122
6.1.	Groupe MPH.....	122
6.1.1.	Sous MPH seul	122
6.1.2.	Sous bithérapie.....	123
6.2.	Groupe RD	124
6.2.1.	Sous RD seule	124
6.2.2.	Sous bithérapie.....	125
3^{ème} partie :	DISCUSSION.....	127
1.	Utilisation du méthylphénidate et de la rispéridone en pédopsychiatrie	128
1.1.	Méthylphénidate.....	128
1.1.1.	Principale indication du méthylphénidate : le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDA/H).....	128
1.1.2.	Méthylphénidate et TDA/H comorbides	130
1.1.2.1.	TDA/H, Trouble des Conduites (TC) et Trouble Oppositionnel avec Provocation (TOP).....	131
1.1.2.2.	TDA/H et troubles internalisés.....	132
1.1.2.3.	TDA/H et troubles des apprentissages.....	133
1.1.2.4.	TDA/H et tics	135
1.1.2.5.	TDA/H et autres comorbidités	136
1.1.2.6.	Profils de TDA/H et réponse thérapeutique	136
1.1.3.	Autres utilisations du méthylphénidate	137
1.1.3.1.	Narcolepsie	137
1.1.3.2.	Trouble Envahissant du Développement, TDA/H et méthylphénidate.....	137
1.1.4.	Utilisation du méthylphénidate en monothérapie dans notre étude	141
1.1.4.1.	Approche catégorielle : diagnostics posés	141

1.1.4.2.	Approche dimensionnelle : effets du méthylphénidate sur les symptômes psychiatriques	146
1.1.4.3.	Principaux effets secondaires sous méthylphénidate.....	148
1.2.	Risperidone	149
1.2.1.	Risperidone et trouble des conduites.....	149
1.2.2.	Risperidone et Trouble Envahissant du Développement (TED).....	150
1.2.3.	Risperidone et TDA/H	152
1.2.4.	Risperidone et tics	154
1.2.5.	Autres indications.....	154
1.2.6.	Utilisation de la risperidone en monothérapie dans notre étude.....	155
1.2.6.1.	Approche catégorielle : diagnostics posés.....	155
1.2.6.2.	Approche dimensionnelle : effets de la risperidone sur les symptômes psychiatriques 157	
1.2.6.3.	Principaux effets secondaires sous risperidone.....	159
1.3.	Utilisation de l'association méthylphénidate - risperidone en pédopsychiatrie.....	161
1.3.1.	TDA/H comorbides de troubles externalisés.....	161
1.3.2.	Autres études rapportant une bithérapie par méthylphénidate - risperidone	164
1.3.3.	Utilisation de l'association méthylphénidate - risperidone dans notre étude	165
1.3.3.1.	Approche catégorielle : diagnostics posés.....	165
1.3.3.2.	Approche dimensionnelle : effets de la bithérapie sur les symptômes psychiatriques	169
1.3.3.3.	Principaux effets secondaires sous bithérapie.....	172
2.	Caractéristiques générales de notre échantillon	176
2.1.	Effectif	176
2.2.	Sexe	177
2.2.1.	Groupe MPH	177
2.2.2.	Groupe RD	177
2.3.	Âge	178
2.3.1.	Groupe MPH	178
2.3.2.	Groupe RD	179
2.4.	Quotient intellectuel	180
2.4.1.	Groupe MPH	180
2.4.2.	Groupe RD	180
2.5.	Comorbidités psychiatriques.....	181
2.5.1.	Groupe MPH	181
2.5.2.	Groupe RD	181
2.6.	Antécédents somatiques personnels	182
2.6.1.	Groupe MPH	182
2.6.2.	Groupe RD	182
2.7.	Facteurs Z de la CIM-10 : caractéristiques psychosociales et antécédents familiaux psychiatriques 185	
2.7.1.	Groupe MPH	186
2.7.2.	Groupe RD	189
2.8.	Suivi antérieur	190
2.9.	Autre suivi	190
3.	Traitement chimiothérapique des patients de l'étude	192
3.1.	Posologies de méthylphénidate et de risperidone	192
3.1.1.	Groupe MPH	192
3.1.2.	Groupe RD	193

3.2.	Durée de la monothérapie	194
3.3.	Evolution et durée de la bithérapie.....	195
3.4.	Forme du méthylphénidate au cours de la bithérapie.....	196
3.5.	Lieu d'initiation de la bithérapie	198
3.6.	Autre traitement	198
3.7.	Impression clinique globale.....	199
3.8.	Jugement des parents	200
4.	Profil clinique de nos patients : d'une analyse dimensionnelle à un diagnostic de structure...	201
4.1.	Approche dimensionnelle : symptômes psychiatriques des 44 patients <i>avant</i> la monothérapie	201
4.2.	« L'hyperactivité », un symptôme aspécifique.....	203
4.3.	Diagnostic structural	206
4.3.1.	Pathologies limites de l'enfance.....	206
4.3.1.1.	Pathologies limites de l'enfance : définition, clinique, psychopathologie.....	207
4.3.1.2.	Quels liens avec notre étude ?.....	208
4.3.1.3.	Place du méthylphénidate et de la rispéridone dans les pathologies limites.....	210
4.3.2.	Hyperactivité et psychose de l'enfant	212
4.3.2.1.	Dysharmonie psychotique : définition, clinique, psychopathologie	213
4.3.2.2.	TDA/H et dysharmonie psychotique, un risque de confusion ?.....	215
4.3.2.3.	Place de la rispéridone et du méthylphénidate dans les organisations psychotiques de l'enfant	219
5.	Synthèse : profil clinique des patients de notre étude ayant bénéficié de l'association méthylphénidate - rispéridone	221
5.1.	Patient présentant un trouble externalisé	222
5.1.1.	Approche épigénétique et développementale des troubles externalisés de l'enfant	223
5.1.1.1.	Le niveau génétique	223
5.1.1.2.	Le niveau neural (cérébral, neurologique et biologique).....	224
5.1.1.3.	Le niveau environnemental	224
5.1.2.	Approche épigénétique et développementale des troubles externalisés appliquée aux patients de notre étude	225
5.2.	Patient présentant un trouble envahissant du développement	226
6.	Limites de notre étude	227
	CONCLUSION	231
	Bibliographie.....	235
	Annexes	245
	Annexe 1 : Questionnaire	245
	Annexe 2 : Tableau de correspondances CFTMEA-R 2000 / CIM-10	251

Table des illustrations : tableaux et graphiques

Tableau 1 : Dénomination commune internationale (DCI) et nom commercial des autres médicaments de notre population	49
Tableau 2 : Effets secondaires recherchés sous mono- et bithérapie.....	53
Tableau 3 : Répartition par sexe dans chaque groupe	59
Tableau 4 : Quelques données à propos de l'âge lors de la mono- et de la bithérapie pour les 44 patients	60
Tableau 5 : Quelques données à propos de l'âge lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe MPH.....	61
Tableau 6 : Quelques données à propos de l'âge lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe RD	63
Tableau 7 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2, 3 ou 4 antécédents somatiques, dans le groupe MPH.....	66
Tableau 8 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2, 3 ou 4 antécédents somatiques, dans le groupe RD	67
Tableau 9 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2 ou 3 facteurs Z, dans le groupe MPH.....	69
Tableau 10 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2 ou 3 facteurs Z dans le groupe RD.....	70
Tableau 11 : Diagnostiques principaux (en gras) et diagnostics associés des patients du groupe MPH, lors de la mono- et de la bithérapie (n=28)	74
Tableau 12 : Comorbidités des patients TDA/H du groupe MPH (n=24)	76
Tableau 13 : Répartition de l'évolution des diagnostics principaux entre la mono- et la bithérapie (groupe MPH, n=28)	79
Tableau 14 : DP (en gras) et DA des patients du groupe RD lors de la mono- et de la bithérapie (n=16)	81
Tableau 15 : Répartition de l'évolution des diagnostics principaux entre la mono- et la bithérapie (groupe RD, n=16)	84
Tableau 16 : Principales caractéristiques générales et principaux diagnostics des groupes MPH et RD	85
Tableau 17 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de MPH à différentes phases du traitement dans le groupe MPH.....	89
Tableau 18 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de RD dans le groupe MPH.....	91
Tableau 19 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de RD à différentes phases du traitement dans le groupe RD	92
Tableau 20 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de MPH dans le groupe RD.....	94
Tableau 21 : Quelques données à propos de la monothérapie dans les deux groupes.....	95
Tableau 22 : Quelques données à propos de notre recul d'évaluation de la bithérapie, lorsqu'elle a été poursuivie (n=19 patients, groupes MPH et RD confondus)	98
Tableau 23 : Quelques données à propos de la durée de la bithérapie lorsque celle-ci a été suspendue	98
Tableau 24 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1 ou 2 autres médicaments dans le groupe MPH	103
Tableau 25 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2 ou 3 autres médicaments dans le groupe RD.....	105
Tableau 26 : Quelques données à propos de l'impression clinique globale (ICG) dans les deux groupes	107
Tableau 27 : Evolution des symptômes psychiatriques sous MPH seul	112
Tableau 28 : Evolution des symptômes psychiatriques sous bithérapie dans le groupe MPH	114
Tableau 29 : Evolution des symptômes psychiatriques sous RD seule	117
Tableau 30 : Evolution des symptômes psychiatriques sous bithérapie dans le groupe RD.....	119
Tableau 31 : Résumé de l'évolution des symptômes psychiatriques dans les deux groupes.....	121
Tableau 32 : Evolution des effets secondaires sous bithérapie dans le groupe MPH (n=27)	123
Tableau 33 : Evolution des effets secondaires sous bithérapie dans le groupe RD.....	125
Tableau 34 : Résumé des effets secondaires	126
Tableau 35 : Facteurs de risque environnementaux du TDA/H, selon Gonon et coll. (62)	186

Tableau 36 : Posologies selon l'AMM de RD – Vidal® 2009	193
Tableau 37 : Critères psychopathologiques distinctifs entre les pathologies limites et les dysharmonies psychotiques.....	215
Tableau 38 : Caractéristiques sémiologiques distinctives entre TDA/H et dysharmonie psychotique (51).....	216
Graphique 1 : Première molécule donnée (n=44).....	58
Graphique 2 : Répartition par sexe (n=44)	59
Graphique 3 : Répartition par âge lors de la monothérapie selon le sexe (n=44)	60
Graphique 4 : Répartition par âge lors de la bithérapie selon le sexe (n=44)	61
Graphique 5 : Répartition par âge lors de la monothérapie selon le sexe dans le groupe MPH (n=28).....	62
Graphique 6 : Répartition par âge lors de la bithérapie selon le sexe dans le groupe MPH (n=28)	62
Graphique 7 : Répartition par âge lors de la monothérapie selon le sexe dans le groupe RD (n=16)	63
Graphique 8 : Répartition par âge lors de la bithérapie selon le sexe dans le groupe RD (n=16)	64
Graphique 9 : Répartition des quotients intellectuels (n=43).....	65
Graphique 10 : Répartition des quotients intellectuels dans le groupe MPH (n=28)	65
Graphique 11 : Répartition des quotients intellectuels dans le groupe RD (n=15).....	65
Graphique 12 : Répartition des antécédents somatiques personnels dans le groupe MPH.....	66
Graphique 13 : Répartition des antécédents somatiques personnels dans le groupe RD	67
Graphique 14 : Répartition des facteurs Z dans le groupe MPH	69
Graphique 15 : Répartition des facteurs Z dans le groupe RD.....	70
Graphique 16 : Existence d'un suivi antérieur à la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)	72
Graphique 17 : Existence d'un suivi antérieur à la bithérapie dans le groupe RD (n=16)	72
Graphique 18 : Répartition des patients TDAH/non-TDAH du groupe MPH lors de mono- et de la bithérapie (n=28).....	75
Graphique 19 : Répartition des diagnostics associés parmi les patients TDA/H (n=24 en monothérapie ; n=25 en bithérapie).....	75
Graphique 20 : Répartition des patients TDAH/non-TDAH du groupe RD lors de mono- et de la bithérapie (n=16)	81
Graphique 21 : Diagnostics posés lors de la monothérapie par RD (n=16)	82
Graphique 22 : Répartition des comorbidités psychiatriques dans le groupe MPH (n=28).....	86
Graphique 23 : Répartition des comorbidités psychiatriques dans le groupe RD (n=16)	87
Graphique 24 : Existence ou absence d'un autre suivi concomitant à la bithérapie dans le groupe MPH.....	88
Graphique 25 : Existence ou absence d'un autre suivi concomitant à la bithérapie dans le groupe RD	88
Graphique 26 : Evolution des posologies quotidiennes de MPH au cours de la monothérapie	89
Graphique 27 : Evolution des posologies quotidiennes de MPH au cours de la bithérapie dans le groupe MPH	90
Graphique 28 : Evolution des posologies quotidiennes de RD au cours de la bithérapie dans le groupe MPH.....	91
Graphique 29 : Evolution des posologies quotidiennes de RD au cours de la monothérapie.....	92
Graphique 30 : Evolution des posologies quotidiennes de RD au cours de la bithérapie dans le groupe RD	93
Graphique 31 : Evolution des posologies quotidiennes de MPH au cours de la bithérapie dans le groupe RD.....	94
Graphique 32 : Durée de la monothérapie dans le groupe MPH (n=28)	95
Graphique 33 : Durée de la monothérapie dans le groupe RD (n=16)	96
Graphique 34 : Evolution de la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)	97
Graphique 35 : Evolution de la bithérapie dans le groupe RD (n=16)	97
Graphique 36 : Durée de la bithérapie chez les patients du groupe MPH pour lesquels elle a été arrêtée (n=18)	98
Graphique 37 : Durée de la bithérapie chez les patients du groupe RD pour lesquels elle a été arrêtée (n=8)	99
Graphique 38 : Répartition des différentes formes commerciales de MPH dans le groupe MPH (n=28).....	100
Graphique 39: Répartition des différentes formes commerciales de MPH dans le groupe RD (n=16)	100
Graphique 40 : Répartition du lieu d'initiation de la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)	102
Graphique 41 : Répartition du lieu d'initiation de la bithérapie dans le groupe RD (n=16)	102

<i>Graphique 42 : Répartition du nombre d'autres médicaments lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe MPH, selon leur classe pharmacologique</i>	<i>104</i>
<i>Graphique 43 : Répartition du nombre d'autres médicaments lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe RD, selon leur classe pharmacologique</i>	<i>105</i>
<i>Graphique 44 : Répartition de l'impression clinique globale des cliniciens dans le groupe MPH (n=28)</i>	<i>107</i>
<i>Graphique 45 : Répartition de l'impression clinique globale des cliniciens dans le groupe RD (n=16)</i>	<i>108</i>
<i>Graphique 46 : Répartition de l'alliance du clinicien avec les parents dans le groupe MPH (n=28).....</i>	<i>109</i>
<i>Graphique 47 : Répartition de l'alliance du clinicien avec les parents dans le groupe RD (n=16).....</i>	<i>109</i>
<i>Graphique 48 : Répartition du regard des parents sur la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)</i>	
<i>Graphique 49 : Répartition du regard des parents sur la bithérapie dans le groupe RD (n=16)</i>	<i>110</i>
<i>Graphique 50 : Répartition des « parents demandeurs » de la bithérapie dans le groupe MPH (n=28).....</i>	<i>110</i>
<i>Graphique 51 : Répartition des « parents demandeurs » de la bithérapie dans le groupe RD (n=16)</i>	<i>110</i>
<i>Graphique 52 : Nombre de patients avec symptômes psychiatriques dans le groupe MPH avant la monothérapie (n=28)</i>	<i>111</i>
<i>Graphique 53 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous MPH seul</i>	<i>113</i>
<i>Graphique 54 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous bithérapie (groupe MPH).....</i>	<i>115</i>
<i>Graphique 55 : Nombre de patients avec symptômes psychiatriques dans le groupe RD avant la monothérapie (n=16)</i>	<i>116</i>
<i>Graphique 56 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous RD seule</i>	<i>118</i>
<i>Graphique 57 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous bithérapie (groupe RD)</i>	<i>119</i>
<i>Graphique 58 : Nombre de patients ayant des effets secondaires sous MPH seul (n=28)</i>	<i>122</i>
<i>Graphique 59 : Nombre de patients ayant des effets secondaires sous RD seule (n=16)</i>	<i>124</i>

Abréviations

ADHD	<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i> (équivalent de la traduction française TDAH)
APA	Antipsychotique atypique (antipsychotique de 2 ^{ème} génération)
CFTMEA	Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent
CIM-10	Classification internationale des maladies (10 ^{ème} révision) : il s'agit de la classification mondiale de l'OMS
CMP	Centre médico-psychologique
DA	Diagnostic associé
DCI	Dénomination commune internationale
DI	Déficiência intellectuelle
DP	Diagnostic principal
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
GAG	Galactorrhée - aménorrhée - gynécomastie
HAS	Haute autorité de santé
ICG	Impression clinique globale
LP	Libération prolongée
MBD	<i>Minimal brain disease</i> (lésion cérébrale <i>a minima</i>) ou <i>Minimal brain dysfunction</i> (dysfonctionnement cérébral <i>a minima</i>)
MDD	<i>Multiplex developmental disorders</i>
MPH	Méthylphénidate
NA	Non applicable
OMS	Organisation mondiale de la santé
QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RD	Rispéridone
RUPP	<i>Autism Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism</i>
TC	Trouble des conduites
TCA	Trouble du comportement alimentaire
TDA/H	Trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité (<i>ADHD</i> en anglais)
TED	Trouble envahissant du développement
TOC	Trouble obsessionnel impulsif
TOP	Trouble oppositionnel avec provocation (F91.3) ; selon la CIM-10, il appartient aux troubles des conduites

INTRODUCTION

La place de la prescription des psychotropes chez l'enfant a profondément évolué au cours de ces dernières années. En France, c'est en 1991 qu'est publié le premier ouvrage sur la prescription des médicaments psychotropes en psychiatrie infanto-juvénile, sous la direction de Mouren-Simeoni (14).

Il y a une vingtaine d'années, les pédopsychiatres étaient plutôt réservés vis-à-vis de ces thérapeutiques qui restaient tout à fait exceptionnelles. De nos jours, la prescription de psychotropes chez l'enfant commence à trouver sa place au sein des approches thérapeutiques pluridisciplinaires : les défenseurs d'une pratique pédopsychiatrique où chimiothérapie et psychothérapie s'excluent mutuellement se font de plus en plus rares.

Parmi les plus anciens psychotropes utilisés en psychiatrie, on trouve **le méthylphénidate**. Ce psychostimulant, appartenant à la classe thérapeutique des amphétamines, a connu une explosion de sa prescription aux Etats-Unis dans le courant des années 1990, générant l'indignation des défenseurs du « tout psychanalytique ». En France, le méthylphénidate, mieux connu du grand public sous le nom commercial de Ritaline®, a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 31 juillet 1995 (14).

Par ailleurs, récemment, sont apparus sur le marché des psychotropes, les neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, offrant l'avantage d'être moins sédatifs et d'entraîner moins d'effets extrapyramidaux que les neuroleptiques conventionnels. Parmi eux, **la rispéridone** est, de nos jours, l'antipsychotique atypique le plus utilisé en pédopsychiatrie.

Sur le plan pharmacologique, le méthylphénidate est un agoniste sympathomimétique de mécanisme complexe. Il agit essentiellement en augmentant la concentration de dopamine dans l'espace intersynaptique, bloquant son mécanisme de recapture (agoniste dopaminergique indirect) (47).

Inversement, la rispéridone, comme tous les neuroleptiques, est un antagoniste dopaminergique. Les antipsychotiques atypiques se distinguent des neuroleptiques conventionnels par leur plus forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} par rapport aux récepteurs dopaminergiques, engendrant ainsi moins d'effets secondaires extrapyramidaux (46)(54).

Bien que n'étant ni déconseillée, ni contre-indiquée dans le dictionnaire *Vidal*®, **l'association méthylphénidate - rispéridone** pose un problème évident d'interaction pharmacologique, compte tenu des effets dopaminergiques inverses de ces deux psychotropes. Cependant, cette **bithérapie** tend à émerger au sein des stratégies thérapeutiques utilisées en pédopsychiatrie.

Il ne va pas sans dire que l'association de deux molécules aussi incisives chez un jeune patient a de quoi déclencher l'étonnement, voire l'indignation des praticiens les plus passionnés, ce à quoi nous avons été confrontée lors de l'annonce de notre sujet de thèse !

Outre la problématique pharmacologique que nous n'avons pas traitée dans ce travail, l'utilisation de la bithérapie méthylphénidate - rispéridone en pédopsychiatrie soulève la question des indications thérapeutiques.

Nous avons ainsi réalisé **une étude** rétrospective, portant sur une cohorte de **44 enfants ayant bénéficié de l'association méthylphénidate - rispéridone**. Constituée de trois parties, notre étude se présente sous une forme classique : matériel et méthodes, résultats et discussion.

De ce fait, nous avons choisi de nous pencher sur cette interrogation, objectif principal de l'étude : quel est le profil clinique des enfants et des adolescents ayant reçu cette bithérapie ? Par ailleurs, nous nous sommes interrogée sur les effets de l'association médicamenteuse, à la fois en termes d'évolution des troubles psychiatriques mais également en termes de tolérance (deuxième et troisième objectifs de l'étude).

Concernant les résultats, nous décrirons en premier lieu les caractéristiques générales de notre échantillon, ainsi que les diagnostics psychiatriques. Y seront également exposés les modalités de la prescription médicamenteuse (posologies, durée...), ainsi que l'évolution des symptômes psychiatriques selon une perspective dimensionnelle.

Quant à la discussion, elle sera initialement tournée vers l'utilisation du méthylphénidate et/ou de la rispéridone en pédopsychiatrie, en la confrontant aux résultats de notre étude. Puis, à partir des diagnostics catégoriels posés à nos patients, seront discutés les caractéristiques générales de notre échantillon, ainsi que le traitement chimiothérapeutique. Enfin, nous nous pencherons plus précisément sur le profil clinique de

nos patients : selon une perspective diachronique, l'analyse dimensionnelle des symptômes psychiatriques couplée à une approche catégorielle, nous amènera à nous interroger sur la question de « l'hyperactivité », avec notamment sa place au sein des organisations psychotiques de l'enfance.

1^{ère} partie :

MATERIEL et METHODES de L'ETUDE

1. Présentation de l'étude

Notre étude s'intéresse à des **enfants et adolescents** du pôle de psychiatrie infanto-juvénile de Meurthe-et-Moselle Sud, ayant bénéficié (ou bénéficiant encore) de l'**association médicamenteuse Méthylphénidate - Risperidone** (abréviations : MPH - RD).

1.1. Type d'étude

Il s'agit avant tout d'une **étude rétrospective descriptive**, s'appuyant sur le point de vue des pédopsychiatres ayant suivi ces enfants et adolescents.

1.2. Objectifs

L'objectif principal de notre étude s'attache à étudier **le profil clinique et psychosocial des enfants et adolescents traités par l'association MPH - RD** :

- Concernant l'étude du profil clinique, elle se fera essentiellement à deux niveaux :
 - **Niveau catégoriel** : étude des diagnostics posés à nos patients,
 - **Niveau dimensionnel** : étude des symptômes psychiatriques présentés par nos patients, avant tout traitement psychotrope.
- Le profil psychosocial correspond aux facteurs familiaux et sociaux pouvant influencer l'état de santé de l'enfant.

Les objectifs secondaires ont pour but d'étudier :

- **L'évolution des symptômes psychiatriques**, dans une perspective dimensionnelle, d'abord sous monothérapie, puis surtout **sous bithérapie** ;
- **Les effets secondaires** apparus sous monothérapie, **puis leur évolution sous MPH - RD**.

Dans une vision prospective, la réponse à ces objectifs devrait permettre de :

- Mieux cerner les indications thérapeutiques de la bithérapie MPH - RD ;
- Evaluer la tolérance de l'association médicamenteuse dans une population pédiatrique.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusion

2.1.1. Du côté des médecins

- ✓ Médecins **pédopsychiatres** ayant soutenu leur thèse d'exercice,
- ✓ Exerçant dans **le pôle infanto-juvénile de Meurthe-et-Moselle Sud**,
- ✓ Ayant une **expérience de l'association médicamenteuse MPH - RD**.

2.1.2. Du côté des patients

- ✓ Patient ayant bénéficié ou bénéficiant encore de **l'association des deux psychotropes suivants : méthylphénidate - rispéridone**,
- ✓ Quelque soit la durée de prescription de cette association médicamenteuse,
- ✓ Avec ou sans autre médicament,
- ✓ Sexe féminin ou masculin,
- ✓ **Population pédiatrique :**
 - pas de limite inférieure d'âge,
 - âge maximum de 18 ans au moment de la bithérapie (âge de la majorité civile ; au-delà de cet âge, les prises en charge se font auprès de psychiatres d'adultes),
- ✓ Patient suivi lors de la bithérapie par un des dix-huit pédopsychiatres du pôle infanto-juvénile de Meurthe-et-Moselle Sud.

2.2. Critères d'exclusion

2.2.1. Du côté des médecins

- ✓ Médecins n'ayant pas soutenu leur thèse d'exercice,
- ✓ Médecins n'exerçant pas en pédopsychiatrie,
- ✓ N'ayant pas d'expérience de l'association médicamenteuse MPH - RD.

2.2.2. Du côté des patients

- ✓ Patient ayant reçu successivement du MPH puis de la RD (ou l'inverse), sans association des deux molécules,
- ✓ Patient âgé de plus de 18 ans au moment de la bithérapie.

2.3. Taille de la population

Du fait du caractère descriptif et rétrospectif de l'étude, la taille de l'échantillon n'a pas pu être déterminée préalablement, en fonction d'un calcul de puissance statistique.

Nous avons fait appel à **la mémoire** des cliniciens : parmi leurs patients, se souvenaient-ils d'avoir prescrit l'association MPH - RD pour certains d'entre eux ?

En tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons ainsi répertorié :

- **Sept pédopsychiatres** (sur les dix-huit du pôle infanto-juvénile de Meurthe-et-Moselle Sud),
- **Et 44 enfants ou adolescents.**

2.4. Durée de l'étude

L'interrogatoire des sept praticiens et l'inclusion des patients se sont réalisés sur une durée de trois mois : d'octobre à décembre 2009.

Les pratiques de la bithérapie se sont déroulées d'avril 2005 à décembre 2009.

3. Méthodologie

3.1. Modalités du recueil des données

Le recueil de données a été élaboré à l'aide d'un **questionnaire destiné aux pédopsychiatres** (cf. Annexe 1 : Questionnaire).

Ce questionnaire, conçu initialement par les Docteurs en Pharmacie, Monsieur Javelot¹ et Madame Socha², a été ensuite ajusté grâce à l'expérience de Monsieur le Professeur Bernard Kabuth³.

Lorsque ce travail de thèse nous a été proposé, nous avons participé, avec Monsieur Kabuth, Monsieur Javelot et Madame Socha, aux modifications du questionnaire, ainsi qu'à l'élaboration de sa version définitive.

Ensuite, deux situations se sont profilées pour le remplissage des questionnaires :

- Certains praticiens l'ont rempli eux-mêmes : notre travail consistait alors à rassembler les informations recueillies dans un fichier Excel® et à préciser certaines données ;
- Pour d'autres patients, nous avons initialement cherché les données dans leur dossier (dossier papier ou informatisé grâce au logiciel Cimaïse®), puis avons confronté notre recueil d'informations à la vision du praticien, en le rencontrant ou bien en le contactant par téléphone.

La consultation des dossiers s'est déroulée dans l'unité de pédopsychiatrie de l'hôpital d'Enfants, là où nous exerçons nos fonctions d'interne. Lorsque peu d'éléments étaient référencés dans le logiciel Cimaïse® et que l'enfant était suivi en centre médico-psychologique, nous nous sommes procuré les dossiers papiers par le courrier interne du Centre Psychothérapique de Nancy (CPN).

¹ **Monsieur le Docteur Hervé JAVELOT** : Service Pharmacie - Hôpital Brabois Adulte - CHU de Nancy

² **Madame le Docteur Marie SOCHA** : Assistante hospitalo-universitaire - CHU et Faculté de médecine de Nancy

³ **Monsieur le Professeur Bernard KABUTH** : Chef du service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent - Hôpital Brabois Enfants - CHU de Nancy et Centre Psychothérapique de Nancy (CPN)

3.2. Données recueillies

Le questionnaire recueille plusieurs types d'informations : dans le texte, elles apparaissent **soulignées en caractère gras** et précédées de la puce ✓.

3.2.1. Informations concernant le praticien

Le praticien remplissant ou répondant au questionnaire est celui qui a initié la bithérapie MPH - RD.

- ✓ **Nom du médecin.**
- ✓ **Date de recueil des données,** afin d'évaluer le recul sur la durée de la bithérapie.
- ✓ **Lieu d'exercice,** afin de connaître le lieu d'initiation de la bithérapie :
 - Centre médico-psychologique (CMP),
 - Consultations ambulatoires,
 - Unité d'hospitalisation de pédopsychiatrie,
 - Hôpital de jour.

3.2.2. Données administratives au sujet du patient

- ✓ **Sexe.**
- ✓ **Date de naissance.**

3.2.3. Antécédents

- ✓ **Antécédents somatiques personnels :**

Etant donné la diversité des antécédents de notre population, nous avons choisi, *a posteriori*, de les regrouper en grandes familles :

- Le groupe « **Grossesse** » concerne toutes les situations de grossesse ou d'accouchement difficiles, même non spécifiées, tels qu'une souffrance fœtale aiguë ou bien une circulaire du cordon. Nous avons également inclu les addictions

pendant la grossesse (hors tabac, car le tabagisme pendant la grossesse n'est pas une donnée recueillie de façon systématique lors de l'interrogatoire).

- Le groupe « **Prématurité** » concerne les enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée.
- Le groupe « **Neurologie/Génétique** » rassemble les anomalies cérébrales diagnostiquées en neuroimagerie, en ante- ou post-natal, les syndromes génétiques entraînant un retard mental, les syndromes épileptiques...
- Enfin, le groupe « **Autres** » rassemble un panel varié d'antécédents somatiques, tels qu'un reflux gastro-œsophagien, une constipation, des allergies, des otites à répétition, etc....

Cette catégorisation nous a semblé d'autant plus pertinente que les antécédents ne sont pas toujours décrits de façon précise dans les dossiers.

- ✓ **Antécédents familiaux psychiatriques** : cet item correspond aux différents facteurs **Z81.x** de la classification internationale des maladies (CIM-10) : « **antécédents de troubles mentaux et de troubles du comportement** ».

Nous retrouvons *a posteriori* :

- Z81.3 : Antécédents familiaux d'abus d'autres substances psycho-actives
- Z81.8 : Antécédents familiaux d'autres troubles mentaux et troubles du comportement

Concernant les antécédents familiaux psychiatriques, s'ils n'avaient pas été cotés par les cliniciens comme « Z81.x » et qu'à la lecture du dossier, nous en apprenions l'existence, nous les avons tout de même comptabilisés.

Par ailleurs, il faut souligner que les antécédents familiaux psychiatriques appartiennent aux facteurs Z de la CIM-10 (cf. paragraphe 3.2.4).

3.2.4. Caractéristiques psychosociales

- ✓ Il s'agit des « **Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé** » (**Facteurs Z**), tels qu'ils sont décrits dans la CIM-10 (104).

Dans notre population, nous retrouvons *a posteriori* :

- **Z61 : Difficultés liées à une enfance malheureuse**
 - Z61.0 : Privation de relation affective pendant l'enfance
 - Z61.1 : Départ du foyer pendant l'enfance (abandon et adoption)
 - Z61.8 : Autres difficultés liées à une enfance malheureuse
- **Z62 : Autres difficultés liées à l'éducation**
 - Z62.0 : Surveillance inadéquate de la part des parents
 - Z62.1 : Surprotection parentale
 - Z62.6 : Pression parentale inappropriée et autres défauts de l'éducation
 - Z62.8 : Autres difficultés précisées liées à l'éducation
- **Z63 : Autres difficultés liées à l'entourage immédiat, y compris la situation familiale**
 - Z63.4 : Absence d'un des membres de la famille
 - Z63.5 : Dislocation de la famille par séparation et divorce
 - Z63.7 : Autres événements difficiles ayant une incidence sur la famille et le foyer (difficultés liées à l'état sanitaire au sein de la famille, inquiétude (normale) pour une personne de la famille malade, isolement de la famille ou membre de la famille malade ou perturbé)
 - Z63.8 : Autres difficultés précisées liées à l'entourage immédiat (communication inadéquate ou tourmentée à l'intérieur de la famille, discorde familiale ou réaction émotionnelle très vive à l'intérieur de la famille)
 - Z63.9 : Difficultés liées à l'entourage immédiat, sans précision.

3.2.5. Données au sujet de la pathologie psychiatrique

- ✓ **Diagnostic(s) -principal et associé(s)- au moment de la monothérapie.**
- ✓ **Diagnostic(s) -principal et associé(s)- au moment de la bithérapie.**
- ✓ Existence de **comorbidités psychiatriques**, non prises en charge par l'association médicamenteuse.

Concernant la terminologie utilisée, dans cette étude, nous avons nommé :

- **Monothérapie**, la période durant laquelle le patient n'a reçu qu'un seul des deux psychotropes étudiés : méthylphénidate OU rispéridone (qu'il ait eu ou non d'autres médicaments),
- **Bithérapie**, la période durant laquelle le patient a reçu, en même temps, les deux psychotropes : méthylphénidate ET rispéridone (qu'il ait eu ou non d'autres médicaments).

3.2.5.1. Diagnostics psychiatriques

Que signifient diagnostic principal et diagnostic associé ?

- **Le diagnostic principal (DP)** est le diagnostic correspondant aux troubles prépondérants présentés par le patient (c'est celui qui mobilise l'essentiel de l'effort de soins) ;
- **Le(s) diagnostic(s) associé(s) (DA)**, est (sont) le(s) diagnostic(s) qui vient (viennent) compléter le DP, restant en première ligne.

Par conséquent, certains patients n'ont qu'un seul diagnostic de posé (DP), d'autres ont un, voire deux DA.

Toutefois, cette notion de DP et DA est très relative. En effet, au cours de notre recueil de données, nous avons parfois constaté qu'au cours d'un suivi, le diagnostic principal posé restait le même que celui donné précédemment et que lui était accolé un diagnostic associé ; cependant, à la lecture du dossier, il semblait clair que les symptômes du DP découlaient d'une organisation psychopathologique plus large, cotée alors à tort en DA. Cela a notamment été le cas pour un enfant, diagnostiqué TDA/H en DP et TED atypique en DA...

Par conséquent, pour une interprétation plus pertinente des résultats, nous allons laisser de côté la notion de diagnostic principal et de diagnostic associé.

Lorsque l'enfant n'avait pas de diagnostic posé, nous avons interrogé son pédopsychiatre pour savoir quel(s) diagnostic(s) de la CIM-10 correspondait(aient) le mieux. De même, si l'enfant n'avait pas été réévalué en termes de diagnostic(s) lors de la bithérapie, nous avons demandé au médecin s'il conservait celui (ou ceux) posé(s) lors de monothérapie ou non.

Par ailleurs, en fonction des dates de consultations pédopsychiatriques de l'enfant, différentes classifications diagnostiques ont été utilisées :

- Jusqu'en 2002 : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (**CFTMEA**),
- Puis, de 2002 à 2006 : Situations Cliniques, classification **SC**,
- Depuis 2006 : classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : 10^{ème} révision de Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, appelée plus communément **CIM-10**.

Afin d'homogénéiser les données et pour une analyse possible des diagnostics posés avant 2006, nous avons eu recours à une équivalence avec la classification CIM-10 (cf. Annexe 2).

Selon la CIM-10, les diagnostics retrouvés *a posteriori* dans notre population sont :

- **F42 : Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)**
 - F42.1 : TOC avec comportements compulsifs au premier plan
- **F50 : Troubles de l'alimentation**
 - F50.3 : Boulimie atypique
- **F60 : Troubles spécifiques de la personnalité**
 - F60.30 : Personnalité émotionnellement labile, type impulsif
- **F70 : Retard mental**
 - F70.1 : Retard mental léger déficience du comportement significatif, nécessitant une surveillance ou traitement
- **F81 : Troubles spécifiques des acquisitions scolaires**
 - F81.8 : Autres troubles du développement des acquisitions scolaires (trouble de l'acquisition de l'expression écrite)
 - F81.9 : Troubles du développement, des acquisitions scolaires, sans précision
- **F84 : Troubles envahissants du développement (TED)**
 - F84.1 : Autisme atypique
 - F84.8 : Autres TED

➤ **F90 : Troubles hyperkinétiques**

- F90.0 : Perturbation de l'activité et de l'attention : ce diagnostic est l'équivalent du **TDA/H** américain décrit dans le DSM-IV (10) : Trouble Déficitaire de l'Attention avec/sans Hyperactivité ;
- F90.1 : Trouble hyperkinétique et trouble des conduites
- Et F90.8 : Autres troubles hyperkinétiques

➤ **F91 : Troubles des conduites**

- F91.1 : Trouble des Conduites, type mal socialisé (TC)
- F91.3 : Trouble Oppositionnel avec Provocation (TOP)
- F91.8 : Autres troubles des conduites
- F91.9 : Trouble des conduites, sans précision

➤ **F92 : Troubles mixtes des conduites et des émotions**

- F92.0 : Trouble des conduites avec dépression
- F92.8 : Autres troubles mixtes des conduites et troubles émotionnels
- F92.9 : Troubles mixtes des conduites et troubles émotionnels, sans précision

➤ **F93 : Troubles émotionnels apparaissant spécifiquement dans l'enfance**

- F93.0 : Angoisse de séparation de l'enfance
- F93.3 : Rivalité dans la fratrie
- F93.8 : Autres troubles émotionnels de l'enfance (hyperanxiété / trouble de l'identité)
- F93.9 : Trouble émotionnel de l'enfance, sans précision

➤ **F94 : Troubles du fonctionnement social débutant spécifiquement dans l'enfance ou à l'adolescence**

- F94.1 : Trouble réactionnel de l'attachement de l'enfance
- F94.2 : Trouble de l'attachement de l'enfance avec désinhibition
- F94.8 : Autres troubles du fonctionnement social de l'enfance

➤ **F95 : Tics**

- F95.1 : Tic moteur ou vocal chronique

➤ **F98 : Autres troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence**

- F98.0 : Enurésie non organique
- F98.1 : Encoprésie non organique

Pour une lecture simplifiée des tableaux et des graphiques présentant les résultats de notre étude, nous avons utilisé **des vocables plus courts pour certains diagnostics** :

- Personnalité labile pour le code F60.30,
- Trouble mixte pour le chapitre F92,
- Hyperanxiété pour le code F93.8
- Et trouble de l'attachement pour F94.

3.2.5.2. Comorbidités psychiatriques

Concernant les comorbidités, elles concernent les affections psychiatriques non prises en charge directement par l'association médicamenteuse.

Selon le codage CIM-10, ont été retrouvés *a posteriori* :

- **F43 : Réactions à un facteur de stress important, et troubles de l'adaptation**
 - F43.21 : Réaction dépressive prolongée
 - F43.22 : Réaction mixte, anxieuse et dépressive
- **F70 : Retard mental**
 - F70.1 : Retard mental léger déficience du comportement significatif, nécessitant une surveillance ou un traitement
- **F81 : Trouble spécifique du développement des acquisitions scolaires**
 - F81.8 : Autres troubles du développement des acquisitions scolaires (trouble de l'acquisition de l'expression écrite)
- **F98 : Autres troubles du comportement et autres troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance ou à l'adolescence**
 - F98.0 : Enurésie non organique

3.2.6. Données relatives à la monothérapie

✓ **Type de monothérapie** (MPH ou RD).

Lorsqu'un patient a reçu sur deux périodes consécutives une monothérapie par MPH puis par RD (ou l'inverse), la molécule référencée pour la monothérapie est celle que le patient a reçu le plus longtemps.

✓ **Date d'introduction et durée.**

La date d'introduction nous permet de connaître l'âge du patient au moment de la mise en place de la monothérapie. La durée a été calculée en jours (puis convertie parfois en mois ou en années pour une lecture plus « parlante »).

✓ **Posologies en monothérapie :**

- Posologie initiale : posologie à laquelle est initiée la molécule,
- Posologie maximale : posologie maximale donnée pour cette molécule en monothérapie (elle ne correspond pas forcément à la dernière posologie prescrite) ;

✓ **Autre(s) traitement(s)** au cours de la monothérapie.

Nous appelons « **autre médicament** » tout médicament autre que le MPH ou la RD.

Dans leurs indications, MPH et RD ne sont pas prescrits pour les mêmes troubles. Nous avons donc supposé que **les diagnostics posés aux patients qui avaient reçu soit du MPH, soit de la RD en monothérapie étaient différents**. En effet, il nous apparaissait plus pertinent de discuter la plupart des résultats (et notamment les diagnostics posés lors de la mono-, puis lors de la bithérapie) **en fonction de la molécule prescrite initialement**.

Ainsi, en fonction de la première molécule donnée, nous avons scindé notre population en deux sous-groupes :

- Un premier groupe, appelé « **groupe MPH** », constitué des patients ayant reçu initialement du méthylphénidate,
- Un deuxième, le « **groupe RD** », correspondant aux patients ayant bénéficié de la rispéridone lors de la monothérapie.

3.2.7. Données relatives à la bithérapie

✓ Date d'introduction et durée.

Dans la mesure où, au moment de notre évaluation, certains patients poursuivent la bithérapie, nous ne pouvons pas « prédire » la durée de celle-ci. C'est pourquoi nous avons choisi de présenter sous forme de graphiques **les résultats de durées de bithérapie seulement pour les patients chez lesquels elle a été suspendue.**

Pour les patients chez lesquels la bithérapie a été poursuivie, nous présenterons les variables ordinales essentielles (moyenne, écart-type, limites inférieure et supérieure), afin d'avoir une idée du **recul** pour l'évaluation de la bithérapie.

De même que pour la monothérapie, ces variables ordinales ont été calculées en jours (puis converties au besoin en mois ou années).

✓ Posologies en bithérapie :

- Posologie initiale :
 - pour la molécule donnée seule, en monothérapie : posologie au moment de l'introduction de l'autre molécule,
 - pour la molécule ajoutée : posologie à laquelle est initiée la molécule ;
- Posologie maximale : posologie maximale donnée pour chaque molécule au cours de la bithérapie (elle ne correspond pas forcément à la dernière posologie prescrite).

✓ Bithérapie poursuivie ou non.

✓ Forme commerciale de prescription du MPH.

En France, lors de notre étude, trois présentations commerciales de MPH existaient :

- Une forme à libération immédiate : **Ritaline®**, laboratoire Novartis Pharma SAS,
- Et deux formes à libération prolongée (LP) : **Ritaline® LP** (laboratoire Novartis Pharma SAS) et **Concerta® LP** (laboratoire Janssen-Cilag).

Depuis mars 2011, les laboratoires Shire commercialisent la spécialité **Quasym® LP**.

✓ Autre(s) traitement(s) au cours de la bithérapie (autre(s) que le MPH et la RD).

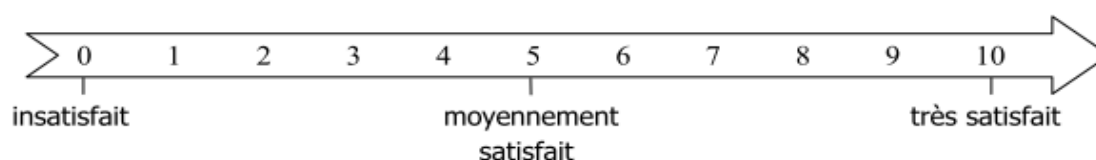
Le Tableau 1 répertorie les autres médicaments retrouvés *a posteriori* dans notre population selon leur classe pharmacologique (mono- et bithérapie confondues).

	DCI	Nom commercial
ANTIPSYCHOTIQUES	Cyamémazine	Tercian®
	Pimozide	Orap®
	Propériciazine	Neuleptil®
ANTIDEPRESSEURS	Clomipramine	Anafranil®
	Amitriptyline	Laroxyl®
	Paroxétine	Deroxat®
	Sertraline	Zoloft®
HYPNOTIQUES	Alimémazine	Théralène®
ANTIHISTAMINIQUES	Hydroxyzine	Atarax®
ANTIEPILEPTIQUES	Valproate de sodium	Micropakine®
AUTRES	Desmopressine	Minirin®
	Somatropine	Génotodorm®
	Budésonide	Symbicort®

Tableau 1 : Dénomination commune internationale (DCI) et nom commercial des autres médicaments de notre population

✓ **Impression clinique globale** sur le bénéfice de cette association.

Pour chaque patient, nous avons demandé au clinicien son « impression clinique globale » (ICG) sur la bithérapie instaurée : que la bithérapie ait été interrompue ou non, celui-ci devait donner **une note comprise entre 0 et 10**, de telle manière que 0 correspondait à « insatisfait » et 10 à « très satisfait ».



✓ Question ouverte : **courte justification** de la mise en place de l'association MPH - RD :
« Pourriez-vous justifier en quelques mots la mise en place de l'association chez ce patient ? »

3.2.8. Evolution des symptômes psychiatriques sous mono- et bithérapie

Pour chaque patient, nous avons demandé aux cliniciens quelle était l'évolution des symptômes psychiatriques. Celle-ci a été évaluée en trois temps :

- ✓ Premier temps : avant la monothérapie, présence ou absence du symptôme ;
- ✓ Deuxième temps : évolution du symptôme avec la monothérapie ;
- ✓ Troisième temps : évolution du symptôme avec la bithérapie.

Pour le premier temps, deux choix étaient possibles : **présence** ou **absence** du symptôme.

Pour les deuxième et troisième temps, différents choix étaient possibles pour qualifier l'évolution de chaque symptôme :

- « **Régression** » : diminution, voire disparition du symptôme,
- « **Pas d'effet** » : symptôme inchangé malgré la mono- ou la bithérapie,
- « **Aggravation** » : majoration du symptôme depuis la mono- ou la bithérapie,
- « **Apparition** » : effet secondaire de la mono- ou de la bithérapie,
- Et « **Non Applicable** » (NA) : en pratique, deux situations :
 - symptôme absent lors du temps précédent et n'étant pas apparu,
 - ou symptôme présent lors du temps précédent mais ayant complètement régressé, également lors du temps précédent.

Dans notre questionnaire, cette évolution des symptômes psychiatriques apparaissait sous forme d'un tableau.

Nous avons ainsi évalué **16 symptômes psychiatriques**, tout en laissant la possibilité aux cliniciens d'en ajouter d'autres :

- **Impulsivité**
 - **Hyperactivité**
 - **Inattention**
 - **Conduites antisociales**
 - **Agressivité**
 - **Opposition/Provocation**
 - **Troubles de l'humeur**
- } Symptômes clés des troubles hyperkinétiques (F90)
- } Symptômes clés des troubles des conduites (F91)

- Troubles du sommeil
 - Anxiété
 - Trouble délirant
 - Retrait psychotique
 - Discordance
 - Phobie(s)
 - Tic(s)
 - Trouble dyspraxique
 - Dyslexie
 - Autre(s).
- } Symptômes de la lignée psychotique

Lorsque nous évoquons :

- **Les symptômes clés du TDA/H**, il s'agira des trois symptômes suivants : impulsivité, inattention, hyperactivité ;
- **Les symptômes clés des troubles des conduites (TC)**, il s'agira de conduites antisociales, d'agressivité et d'opposition/provocation ;
- **Les symptômes de la lignée psychotique**, nous ferons référence au trouble délirant, au retrait psychotique et à la discordance.

Pour chaque symptôme psychiatrique, nous avons pu calculer **son pourcentage de régression sous monothérapie**. Soit χ un symptôme psychiatrique. Son pourcentage de régression sous monothérapie est égal à :

$$\frac{\text{Nombre de régression de } \chi \text{ sous monothérapie} * 100}{\text{Nombre de patients présentant } \chi \text{ avant la monothérapie}}$$

En miroir, nous pouvons également calculer **le pourcentage d'apparition** d'un symptôme psychiatrique χ sous monothérapie :

$$\frac{\text{Nombre d'apparition de } \chi \text{ sous monothérapie} * 100}{\text{Nombre de patients ne présentant pas } \chi \text{ avant la monothérapie}}$$

Le même raisonnement est appliqué sous bithérapie ; ainsi, le pourcentage d'apparition du symptôme χ sous bithérapie est égal à :

$$\frac{\text{Nombre d'apparition de } \chi \text{ sous bithérapie} * 100}{\text{Nombre de patients ne présentant pas } \chi \text{ sous monothérapie}}$$

3.2.9. Effets secondaires dus aux médicaments lors de la mono- et de la bithérapie

La dernière partie de notre étude s'est attachée aux effets secondaires. Nous avons ainsi recherché l'existence d'effets secondaires dus à la monothérapie, et leur évolution sous bithérapie.

Selon le même schéma que celui appliqué aux symptômes psychiatriques, nous avons évalué les effets secondaires en deux temps :

- ✓ Premier temps : au cours de la monothérapie, présence ou absence de l'effet secondaire ;
- ✓ Et deuxième temps : évolution de l'effet secondaire avec la bithérapie :
 - « **Régression** » : diminution, voire disparition de l'effet secondaire,
 - « **Pas d'effet** » : effet secondaire inchangé malgré la bithérapie,
 - « **Aggravation** » : majoration de l'effet secondaire depuis la bithérapie,
 - « **Apparition** » : effet secondaire apparu sous bithérapie,
 - Et « **Non Applicable** » (NA) : effet secondaire absent lors de la monothérapie et n'étant pas apparu lors de la bithérapie (ou ayant complètement régressé au cours de la monothérapie).

Tout comme pour les symptômes psychiatriques, nous avons également calculé des **pourcentages de régression et d'apparition d'effets secondaires**, lorsque ceux-ci nous semblaient pertinents.

Le Tableau 2 résume les effets secondaires recherchés, qui sont notamment ceux référencés dans *le Vidal*® pour les deux molécules :

SYSTEME AFFECTE	Symptômes
METABOLISME	Augmentation de l'appétit
	Diminution de l'appétit
	Prise de poids
	Perte de poids
	Galactorrhée et/ou aménorrhée et/ou gynécomastie
SYSTEME NERVEUX CENTRAL	Dyskinésie aiguë (< une semaine)
	Dyskinésie tardive (> une semaine)
	Céphalées
	Somnolence
GASTRO-INTESTINAL	Diarrhée
	Constipation
	Douleurs abdominales
	Nausées
	Vomissements
OCULAIRE	Troubles de la vision
	Autres

Tableau 2 : Effets secondaires recherchés sous mono- et bithérapie

Pour une lecture simplifiée des tableaux et graphiques, **nous avons décidé de ne pas faire figurer les effets secondaires absents des deux groupes lors de la monothérapie, et n'étant pas apparu au cours de la bithérapie**. Il s'agit des effets secondaires suivants :

- galactorrhée et/ou aménorrhée et/ou gynécomastie (révélateurs d'une hyperprolactinémie),
- dyskinésie aiguë (c'est-à-dire apparaissant dans la semaine qui suit l'instauration du traitement),
- diarrhée,
- nausées,
- vomissements,
- et troubles de la vision.

3.2.10. Jugement des parents

Enfin, nous avons demandé aux cliniciens de préciser quelques données concernant les parents des enfants et adolescents ayant reçu cette bithérapie.

- ✓ Le médecin pense-il avoir une **bonne alliance** avec les parents ?

Réponses possibles : bonne / mauvaise.

- ✓ Quel est le **regard porté par les parents sur l'association médicamenteuse** ?

Réponses possibles : négatif / ambivalent / positif.

- ✓ Les parents ont-ils été **demandeurs** de cette association ?

Réponses possibles : oui / non.

Remarque au sujet de la cotation « NA » (pour « Non Applicable ») : il s'agit d'une cotation utilisée lorsque le clinicien n'a pu se faire une idée du jugement des parents (parents jamais rencontrés, enfant en institution...).

3.2.11. Données supplémentaires

Dans le cadre de notre travail, nous avons recueilli quelques données supplémentaires, n'apparaissant pas dans le questionnaire.

- ✓ **Le quotient intellectuel (QI).**

Réponses possibles :

- QI normal
- Déficience intellectuelle (DI) légère : QI compris entre 50 et 69
- DI moyenne : QI compris entre 35 et 49
- DI sévère : QI compris entre 20 et 34
- DI profonde : QI inférieur à 20.

Il s'agit en fait du **chapitre F70-79 de la CIM-10**. Notons que le retard mental peut aussi être coté comme une comorbidité psychiatrique. Lorsqu'une déficience intellectuelle apparaissait dans le dossier, sans être cotée, nous nous sommes autorisée à le faire.

Par ailleurs, tous les enfants n'ont pas eu une évaluation de leur QI par une échelle d'intelligence, type WISC⁴ : dans ces cas-là, nous avons demandé au clinicien son avis (une valeur précise de QI nous était de toute façon inutile).

✓ **L'existence d'un suivi antérieur à la bithérapie.**

Nous nous sommes attachée à savoir si **un suivi antérieur à la bithérapie** existait, qu'il soit pédopsychiatrique, psychologique, orthophonique ou en psychomotricité, réalisé par un **professionnel autre** que celui ayant initié la bithérapie.

Par contre, nous n'avons pas discriminé les différents types de suivi possible. Les réponses possibles étaient donc binaires (oui / non).

✓ **L'existence d'un suivi concomitant à la bithérapie.**

Nous avons également renseigné l'existence **d'un suivi concomitant à la bithérapie**, qu'il soit psychologique, orthophonique ou en psychomotricité, réalisé par un **professionnel autre** que celui ayant initié la bithérapie.

Là encore, nous n'avons pas discriminé les différents types de suivi possible (réponse binaire de type oui / non).

⁴ WISC : *Weschler Intelligence Scale for Children*, pour les enfants de 6 à 16 ans

3.3. Méthode statistique

Toutes les données recueillies ont été traitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel®. L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide de Monsieur le Docteur Nicolas Jay du laboratoire SPI-EAO de la Faculté de Médecine de Nancy (SPI-EAO : Santé Publique, Information médicale et Enseignement multimédia Assisté par Ordinateurs).

Les variables nominales (ou qualitatives, telles que le sexe) sont représentées en effectifs et en pourcentage de la population. Quant aux variables ordinales (ou quantitatives, telles que la durée de la bithérapie), elles sont décrites en moyenne, médiane et écart-type.

Dans la mesure où il s'agit d'une étude descriptive, nous n'avons pas jugé utile de réaliser des tests statistiques de probabilités.

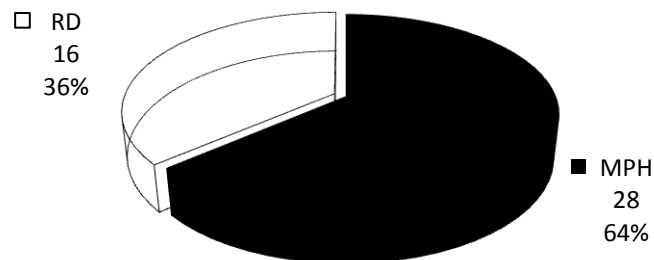
Pour la présentation des résultats, nous procéderons ainsi :

- Concernant les données générales Sexe, Âge et Quotient intellectuel :
 - présentation des résultats de l'ensemble de notre cohorte, c'est-à-dire pour l'ensemble des **44 patients**, afin d'avoir une vue d'ensemble de la population d'enfants et d'adolescents bénéficiant de la bithérapie ;
 - et présentation des résultats de **chaque groupe** (MPH et RD) ;
- Pour toutes les autres données :
 - présentation des résultats du **groupe MPH** ;
 - et présentation des résultats du **groupe RD**.

2^{ème} partie :

RESULTATS

1. Première molécule donnée



Graphique 1 : Première molécule donnée (n=44)

Avant la bithérapie :

- **64% des patients**, soit 28 sur 44, ont reçu du **méthylphénidate (MPH)** en monothérapie,
- Et **36%** (16 sur 44) ont reçu de la **rispéridone (RD)**.

Rappelons que cette répartition constitue les deux sous-groupes de notre étude :

- **Le groupe MPH** correspond aux **28 patients** ayant eu du méthylphénidate en monothérapie ;
- **Le groupe RD** est constitué des **16 patients** ayant bénéficié de la rispéridone lors de la monothérapie.

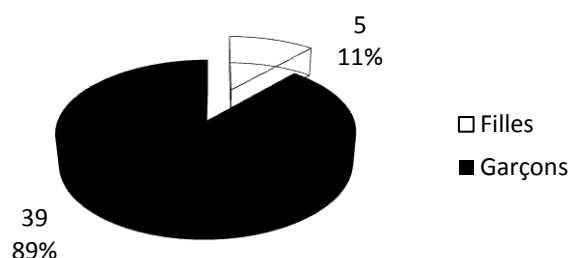
Consciente du grand nombre de **données**, nous avons réalisé trois tableaux résumant les **principaux résultats de notre échantillon**. Il s'agit des :

- **Tableau 16 : Principales caractéristiques générales et principaux diagnostics des groupes MPH et RD**, p. 85 ;
- **Tableau 31 : Résumé de l'évolution des symptômes psychiatriques dans les deux groupes**, p. 121 ;
- Et **Tableau 34 : Résumé des effets secondaires**, p. 126.

2. Description de la population

2.1. Répartition par sexe

2.1.1. Pour les 44 patients



Graphique 2 : Répartition par sexe (n=44)

Dans l'ensemble de notre cohorte, nous pouvons relever une prédominance masculine nette avec **89% de garçons** pour 11% de filles, soit presque **9 garçons pour une fille**.

2.1.2. Groupe MPH et groupe RD

	Groupe MPH	Groupe RD
Nombre de garçons	26	13
Nombre de filles	2	3
Total	28	16

Tableau 3 : Répartition par sexe dans chaque groupe

Dans le groupe MPH, la prédominance masculine persiste avec presque 93% de garçons, soit plus de **9 garçons pour une fille**.

De même, dans le groupe RD, nous notons **une prédominance masculine** avec 81% de garçons.

Parmi nos 44 patients, la prédominance masculine est nette, voisine de 8 à 9 garçons pour une fille.

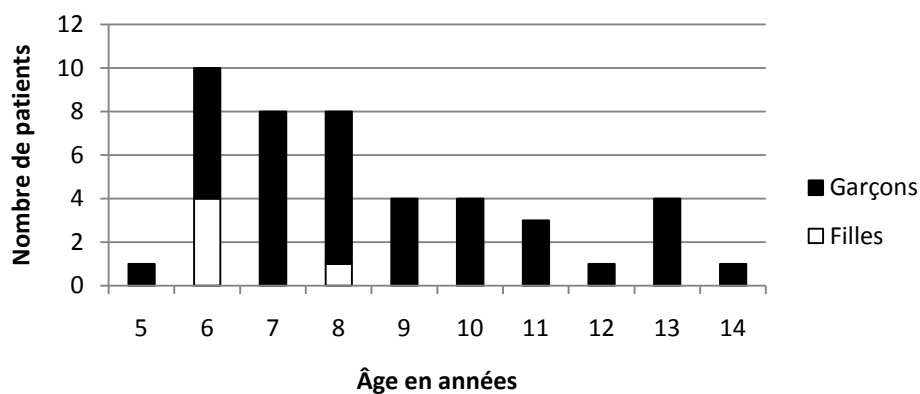
2.2. Répartition par âge

2.2.1. Pour les 44 patients

	Monothérapie	Bithérapie
Moyenne	8,4 ans	10,3 ans
Ecart-type	2,4	2,8
Médiane	8 ans	10 ans
Limite inférieure	5 ans	6 ans
Limite supérieure	14 ans	18 ans

Tableau 4 : Quelques données à propos de l'âge lors de la mono- et de la bithérapie pour les 44 patients

2.2.1.1. Âge lors de la monothérapie

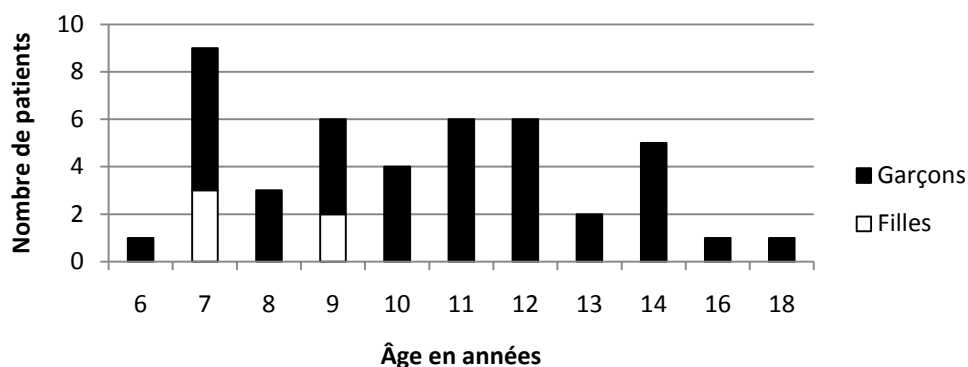


Graphique 3 : Répartition par âge lors de la monothérapie selon le sexe (n=44)

70,4% de la population est âgée de **moins de 10 ans lors de la monothérapie**, soit **presque trois patients sur quatre**, et **59,1%** de la population a un âge compris entre 6 et 8 ans.

Les âges extrêmes sont 5 et 14 ans. La moyenne d'âge est de **8,4 ans** avec un écart-type de 2,4. La médiane est de 8 ans.

2.2.1.2. Âge lors de la bithérapie



Graphique 4 : Répartition par âge lors de la bithérapie selon le sexe (n=44)

43,2% de la population est âgée de **moins de 10 ans lors de la bithérapie**.

Les âges extrêmes sont 6 et 18 ans. La moyenne d'âge est de **10,3** ans avec un écart-type de 2,8. La médiane est de 10 ans.

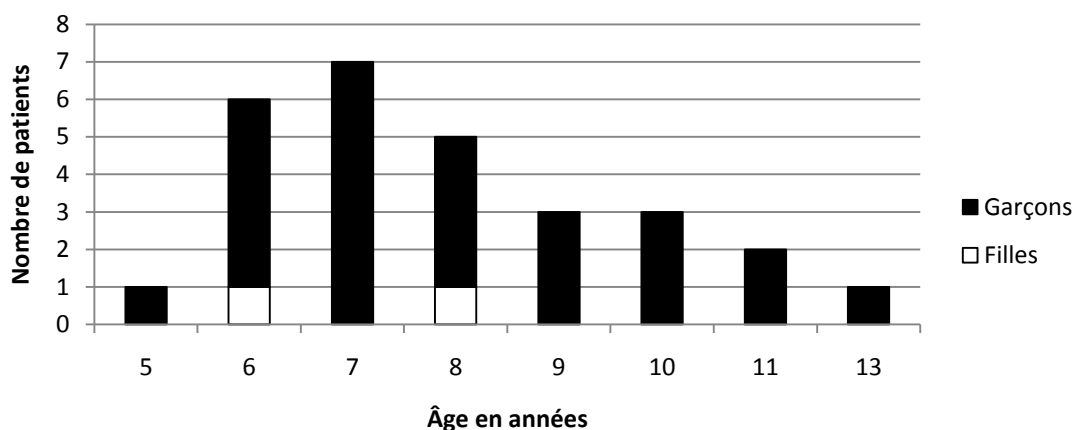
Pour l'ensemble des patients, il existe, grosso modo, un décalage de 2 ans entre la mono- et la bithérapie.

2.2.2. Groupe MPH

	Monothérapie	Bithérapie
Moyenne	7,9 ans	10,4 ans
Ecart-type	1,9	2,5
Médiane	7,5 ans	10,5 ans
Limite inférieure	5 ans	6 ans
Limite supérieure	13 ans	16 ans

Tableau 5 : Quelques données à propos de l'âge lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe MPH

2.2.2.1. Âge lors de la monothérapie

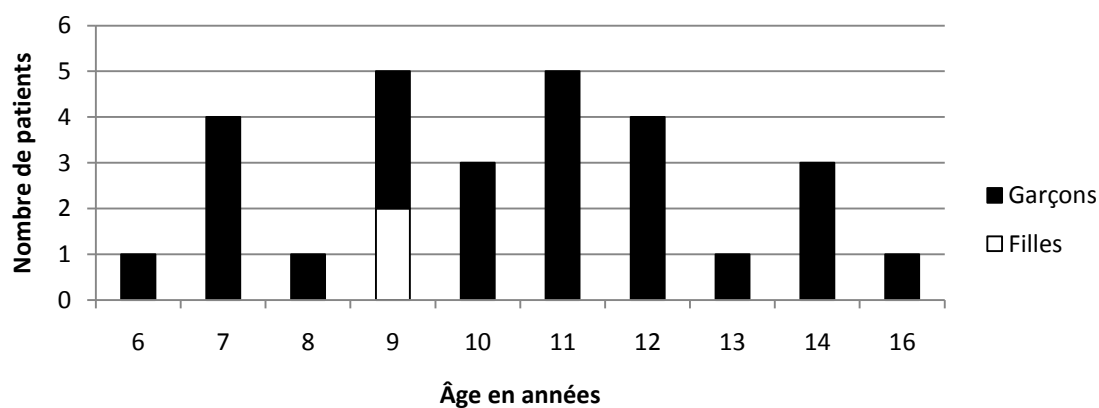


Graphique 5 : Répartition par âge lors de la monothérapie selon le sexe dans le groupe MPH (n=28)

64,3% des patients ont un âge compris entre 6 et 8 ans, soit presque deux tiers.

Retenons que la **moyenne ($\pm$ écart-type)** est de **8 ans ($\pm$ 2)**, environ (les valeurs exactes sont présentées dans le Tableau 5).

2.2.2.2. Âge lors de la bithérapie



Graphique 6 : Répartition par âge lors de la bithérapie selon le sexe dans le groupe MPH (n=28)

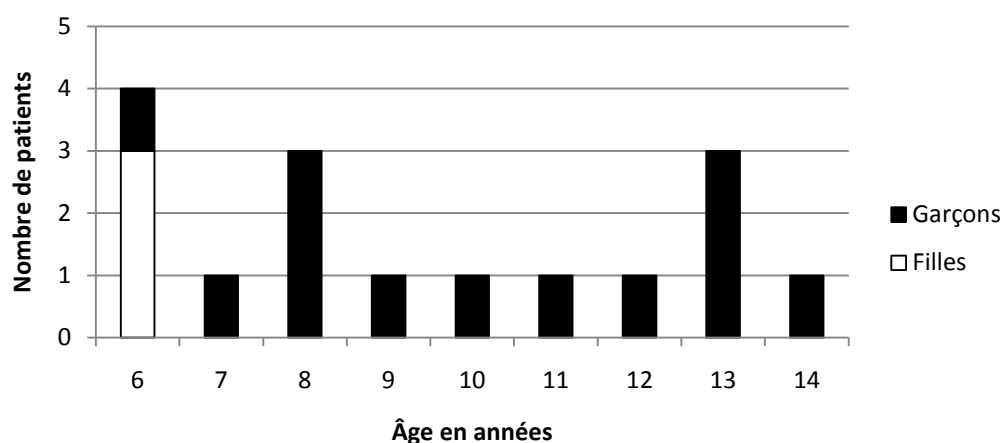
La répartition par âge lors de la bithérapie est assez semblable à celle de la monothérapie, mais avec un décalage d'environ deux ans. Ici, la **moyenne ($\pm$ écart-type)** est d'environ **10,5 ans ($\pm$ 2,5)**.

2.2.3. Groupe RD

	Monothérapie	Bithérapie
Moyenne	9,4 ans	10,2 ans
Ecart-type	2,9	3,3
Médiane	8,5 ans	9,5 ans
Limite inférieure	6 ans	7 ans
Limite supérieure	14 ans	18 ans

Tableau 6 : Quelques données à propos de l'âge lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe RD

2.2.3.1. Âge lors de la monothérapie

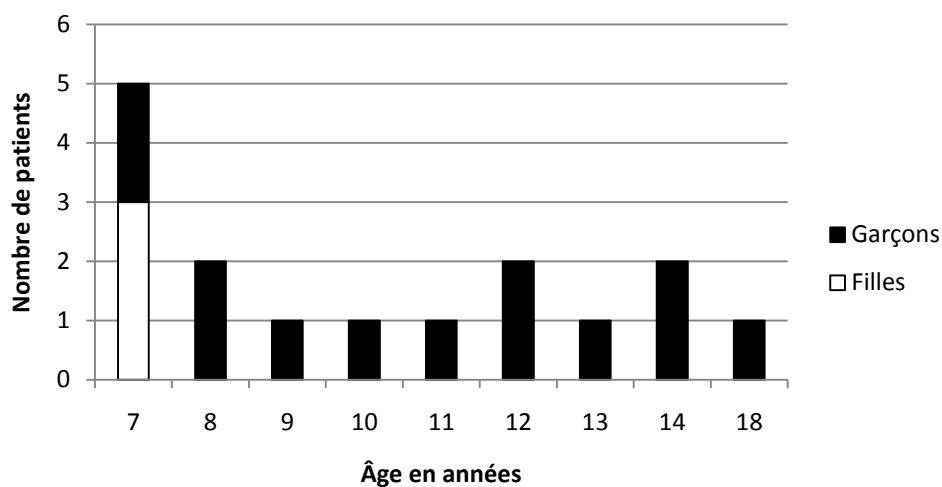


Graphique 7 : Répartition par âge lors de la monothérapie selon le sexe dans le groupe RD (n=16)

50% des patients ont un âge compris **entre 6 et 8 ans**. Nous constatons un petit ressaut de prescription à l'âge de 13 ans.

Retenons que **la moyenne ($\pm$ écart-type)** est de **9,5 ans ($\pm$ 3)**.

2.2.3.2. Âge lors de la bithérapie



Graphique 8 : Répartition par âge lors de la bithérapie selon le sexe dans le groupe RD (n=16)

Ici, la **moyenne ($\pm$ écart-type)** est de **10 ans ($\pm$ 3)** (environ).

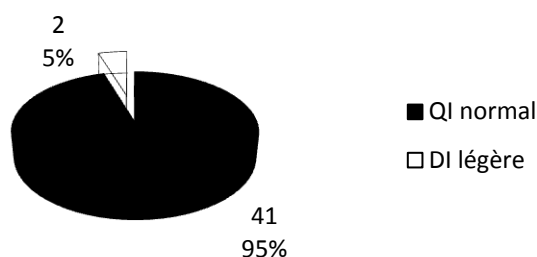
Le décalage entre la mono- et la bithérapie est moins long, d'un an environ.

En résumé, nous pouvons retenir que :

- Lors de la monothérapie, l'essentiel des patients a un âge compris entre 6 et 8 ans (deux tiers des patients pour le groupe MPH et la moitié pour le groupe RD) ;
- Le décalage entre la mono- et la bithérapie est de deux ans environ pour le groupe MPH, et d'un an pour le groupe RD.

2.3. Quotient intellectuel

2.3.1. Pour les 44 patients

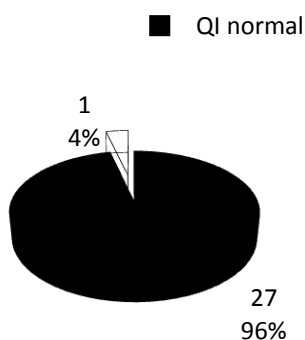


Graphique 9 : Répartition des quotients intellectuels (n=43)

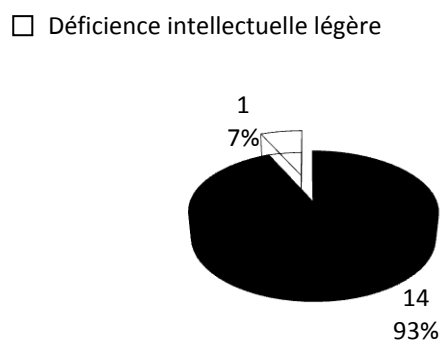
93% de la population a un quotient intellectuel (QI) normal.

4,5% des patients présentent une déficience intellectuelle légère, correspondant à un QI compris entre 50 et 69 (coté F70 selon la CIM-10). Le QI est non renseigné pour un patient.

2.3.2. Groupe MPH et groupe RD



*Graphique 10 : Répartition des quotients intellectuels
dans le groupe MPH (n=28)*



*Graphique 11 : Répartition des quotients intellectuels
dans le groupe RD (n=15)*

Le QI est non renseigné pour un patient du groupe RD.

Ainsi, dans les deux groupes, la majorité des patients bénéficiant de l'association méthylphénidate - rispéridone sont d'intelligence pour le moins normale.

2.4. Antécédents somatiques personnels

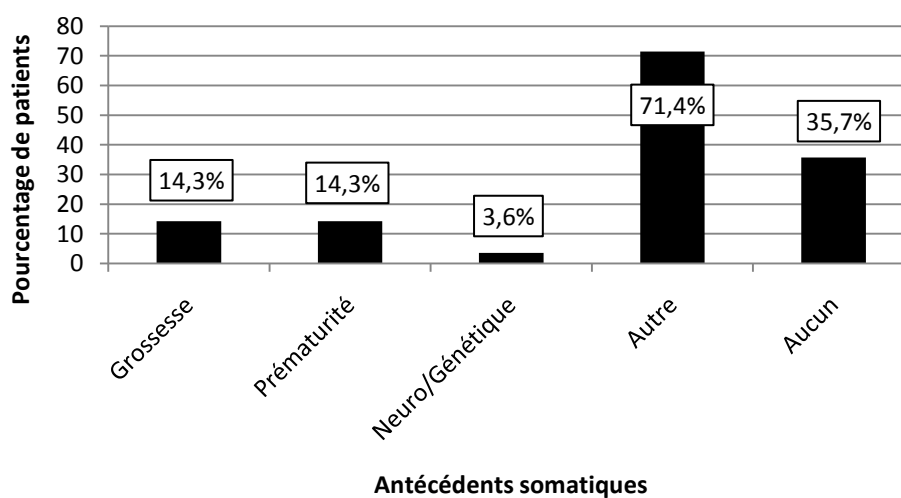
2.4.1. Groupe MPH

Nombre d'antécédents	0	1	2	3	4
Nombre de patients	10	12	2	3	1
Pourcentage	35,7%	42,9%	7,1%	10,7%	3,6%
Pourcentage	35,7%	64,3%			

Tableau 7 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2, 3 ou 4 antécédents somatiques, dans le groupe MPH

Plus de 6 patients sur 10 (64,3%) ont un, deux, trois, voire quatre antécédents somatiques personnels.

Le Graphique 12 présente la répartition des différents antécédents dans le groupe MPH. Le total est supérieur à 100%, c'est-à-dire supérieur au nombre de patients, puisque, comme nous venons de le détailler dans le Tableau 7, certains ont plus d'un antécédent somatique répertorié.



Graphique 12 : Répartition des antécédents somatiques personnels dans le groupe MPH

Presque trois quarts des patients ont un antécédent somatique du groupe « Autre ». Environ un tiers a un antécédent du groupe « Grossesse » ou « Prématurité ».

Un seul patient a un antécédent du groupe « Neurologie/Génétique » : il s'agit d'une hypotrophie discrète du vermis cérébelleux.

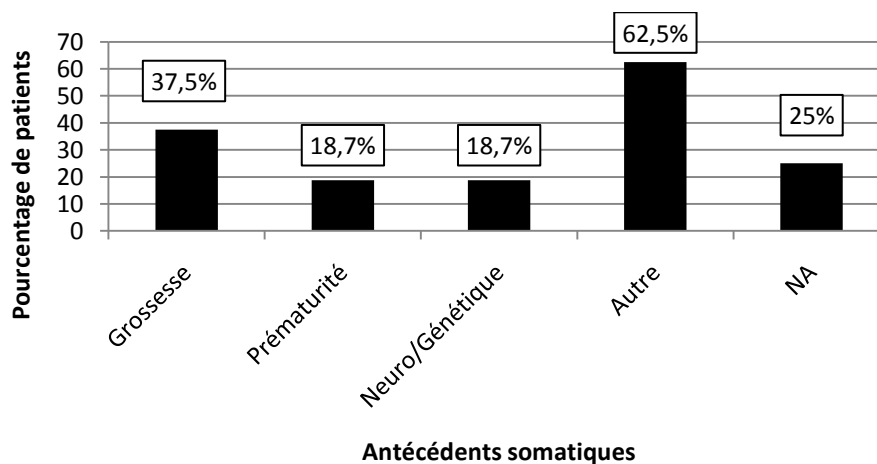
2.4.2. Groupe RD

Nombre d'antécédents	0	1	2	3	4
Nombre de patients	4	6	3	2	1
Pourcentage	25%	37,5%	18,7%	12,5%	6,3%
Pourcentage	25%	75%			

Tableau 8 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2, 3 ou 4 antécédents somatiques, dans le groupe RD

Les trois quarts des patients ont un, deux, trois, voire quatre antécédents somatiques personnels.

Le Graphique 13 présente la répartition des différents antécédents dans le groupe RD. Le total est supérieur à 100%, c'est-à-dire supérieur au nombre de patients, puisque, comme nous venons de le détailler dans le Tableau 8, certains ont plus d'un antécédent somatique répertorié.



Graphique 13 : Répartition des antécédents somatiques personnels dans le groupe RD

Plus de 6 patients sur 10 ont un antécédent du groupe « Autre ». **Plus du tiers ont un antécédent du groupe « Grossesse ».**

Trois patients ont un antécédent appartenant à la catégorie « Neurologie/Génétique ». Il s'agit d'un diagnostic anténatal d'asymétrie des lobes frontaux (chez un enfant présentant par ailleurs un diagnostic de TED), d'un syndrome de Prader-Willi, et d'une épilepsie.

Dans les deux groupes, la majorité des patients a au moins un antécédent somatique personnel. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un antécédent du groupe « Autre ».

Dans le groupe RD, une proportion non négligeable de patients présente un antécédent des groupes :

- « Grossesse » : plus d'un tiers,
- « Prématurité » : presque un patient sur cinq,
- ou « Neurologie/Génétique » : également près d'un patient sur cinq.

2.5. Facteurs Z : caractéristiques psychosociales

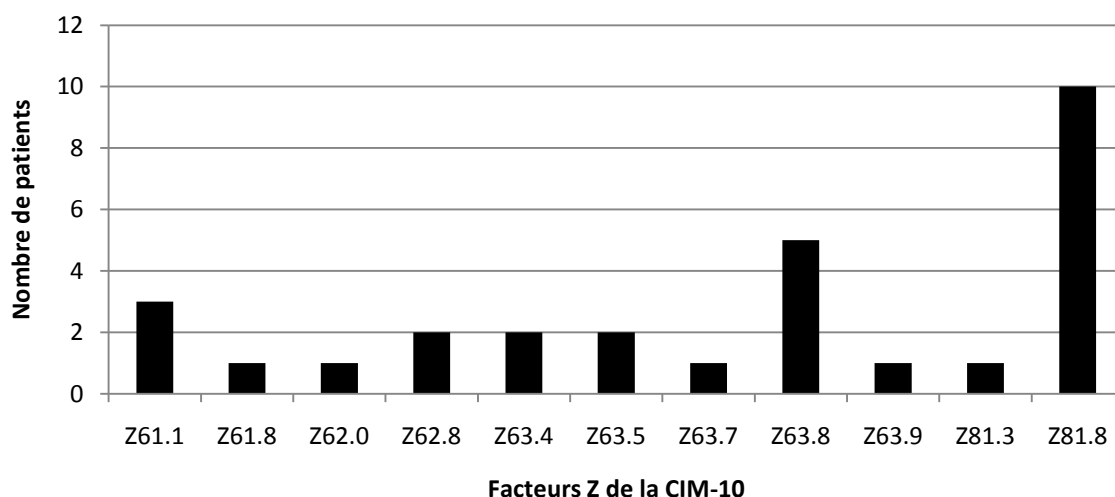
2.5.1. Groupe MPH

Nombre de facteurs Z	0	1	2	3
Nombre de patients	8	13	5	2
Pourcentage	28,6%	46,4%	17,9%	7,1%
Pourcentage	28,6%	71,4%		

Tableau 9 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2 ou 3 facteurs Z, dans le groupe MPH

Plus de 7 patients sur 10 (71,4%) ont un, deux, voire trois facteurs Z.

Le Graphique 14 présente la répartition des différents facteurs Z dans le groupe MPH. Le total est supérieur à 28, c'est-à-dire supérieur au nombre de patients, puisque, comme nous venons de le détailler dans le Tableau 9, certains ont plus d'un facteur Z répertorié.



Graphique 14 : Répartition des facteurs Z dans le groupe MPH

Presque **40%** (39,3%, soit 11 patients sur 28) des patients ont des **antécédents familiaux de troubles mentaux et de troubles du comportement** (Z81.x).

De manière générale, c'est l'item **Z63 (autres difficultés liées à l'entourage immédiat, y compris la situation familiale)** qui est retrouvé le plus fréquemment puisqu'il concerne presque **40% de la population** (11 patients sur 28), avec notamment la prédominance du

code **Z63.8 (communication inadéquate au sein de la famille, réaction émotionnelle vive, discordes)** avec 5 patients sur 28, soit **17,9%**.

Sont également retrouvées des difficultés liées à :

- Une enfance malheureuse (Z61) : 14,3%.
- L'éducation (Z62) : 10,7%.

Chaque item de ces deux catégories est retrouvé chez un, deux ou trois patients tout au plus.

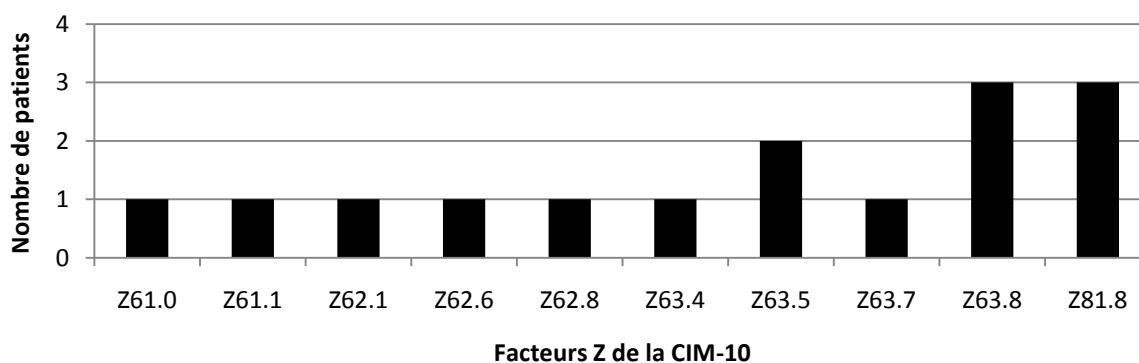
2.5.2. Groupe RD

Nombre de facteurs Z	0	1	2	3
Nombre de patients	6	6	3	1
Pourcentage	37,5%	37,5%	18,7%	6,3%
Pourcentage	37,5%	62,5%		

Tableau 10 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2 ou 3 facteurs Z dans le groupe RD

Plus de 6 patients sur 10 (62,5%) ont un, deux, voire trois facteurs Z.

Le graphique suivant (Graphique 15) présente la répartition des différents facteurs Z dans le groupe RD. De la même manière que pour le groupe MPH, le total est supérieur à 16, c'est-à-dire supérieur au nombre de patients, puisque, comme nous venons de le détailler dans le Tableau 10, certains ont plus d'un facteur Z répertorié.



Graphique 15 : Répartition des facteurs Z dans le groupe RD

18,7% des patients ont **des antécédents familiaux d'autres troubles mentaux et de troubles du comportement** (Z81.8). Par « autres », la CIM-10 entend autres que retard mental, qu'abus d'alcool et qu'abus d'autres substances psycho-actives.

Presque **la moitié** des patients (43,7%, soit 7 sur 16) ont des **difficultés liées à l'entourage immédiat** (Z63) ; l'item **Z63.8 (communication inadéquate au sein de la famille, réaction émotionnelle vive, discorde)** prédomine encore (**18,7%** des patients).

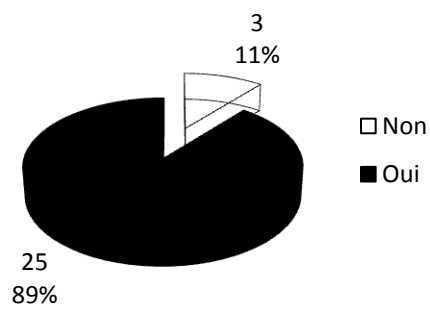
Globalement, sont également retrouvées des difficultés liées à :

- L'éducation (Z62) : 18,7%
- Une enfance malheureuse (Z61) : 12,5%.

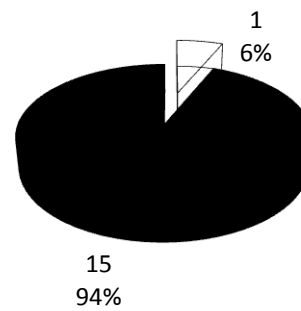
Chaque item de ces deux catégories est retrouvé chez un ou deux patients.

Dans les deux groupes, la majorité des patients a **des facteurs Z**, dont les plus fréquents sont ceux en rapport avec **des difficultés liées à l'entourage immédiat, à la situation familiale** (Z63), et ceux répertoriant **les antécédents familiaux psychiatriques**.

2.6. Suivi antérieur



Graphique 16 : Existence d'un suivi antérieur à la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)



Graphique 17 : Existence d'un suivi antérieur à la bithérapie dans le groupe RD (n=16)

Ainsi, dans les 2 groupes, environ 9 patients sur 10 bénéficiaient d'un suivi antérieur à la bithérapie.

3. Diagnostics psychiatriques, comorbidités psychiatriques et suivi

3.1. Diagnostics psychiatriques

Pour chaque groupe, nous avons choisi de présenter un tableau listant, pour chaque patient, le diagnostic principal (DP), plus ou moins le ou les diagnostic(s) associé(s) (DA), lors de la mono- et de la bithérapie (Tableau 11 et Tableau 14), tels qu'ils apparaissaient dans les dossiers.

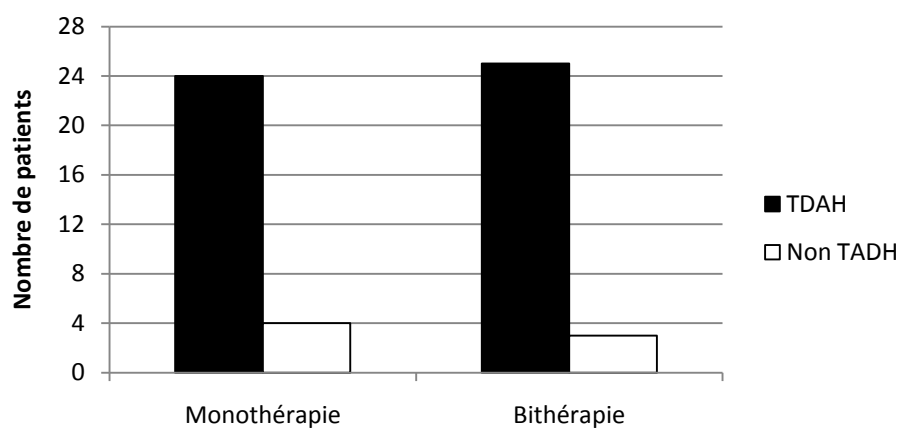
Toutefois, comme nous l'avons précédemment expliqué, la notion de DP et de DA est à nuancer.

3.1.1. Groupe MPH

	MONOTHERAPIE	BITHERAPIE
Patient 1	F90.0	F91.3 + F93.0 (= F92.8)
Patient 2	F90.0	F90.0 + F81.8
Patient 3	F90.0	F93.8 + F90.0
Patient 4	F90.0	F93.8 + F90.0
Patient 5	F90.0	F94.8 + F90.0
Patiente 6	F90.0	F92.8 + F90.0
Patient 7	F90.0	F92.8 + F90.0
Patient 8	F90.0	F84.8 + F90.0
Patient 9	F90.1	F90.1
Patient 10	F90.1	F90.1
Patient 11	F90.1	F84.8 + F70.1
Patient 12	F90.8	F60.30 + F90.0
Patient 13	F90.0 + F91.3	F90.0 + F91.3
Patient 14	F90.0 + F91.8	F60.30 + F90.0
Patient 15	F93.8 + F90.0	F93.8 + F90.0 + F98.1
Patient 16	F90.0 + F81.3	F90.0 + F81.3
Patient 17	F90.0 + F81.3	F92.8 + F90.0
Patient 18	F90.0 + F95.1	F90.0 + F95.1
Patient 19	F94.1 + F90.1	F94.1 + F90.1
Patient 20	F94.1 + F90.1+ F93.3	F94.1 + F90.1 + F93.3
Patient 21	F94.2 + F90.0	F94.2 + F90.0
Patient 22	F92.9 + F90.0	F92.9 + F90.0
Patient 23	F92.8 + F90.0	F84.8
Patient 24	F92.8 + F90.0 + F93.3	F92.8 + F90.0 + F93.3
Patient 25	F92.8	F91.1 + F90.1
Patient 26	F91.1 + F91.3	F90.1
Patient 27	F94.1+ F91.9	F94.1+ F91.9 + F90.0
Patient 28	F81.8	F92.8 + F90.1

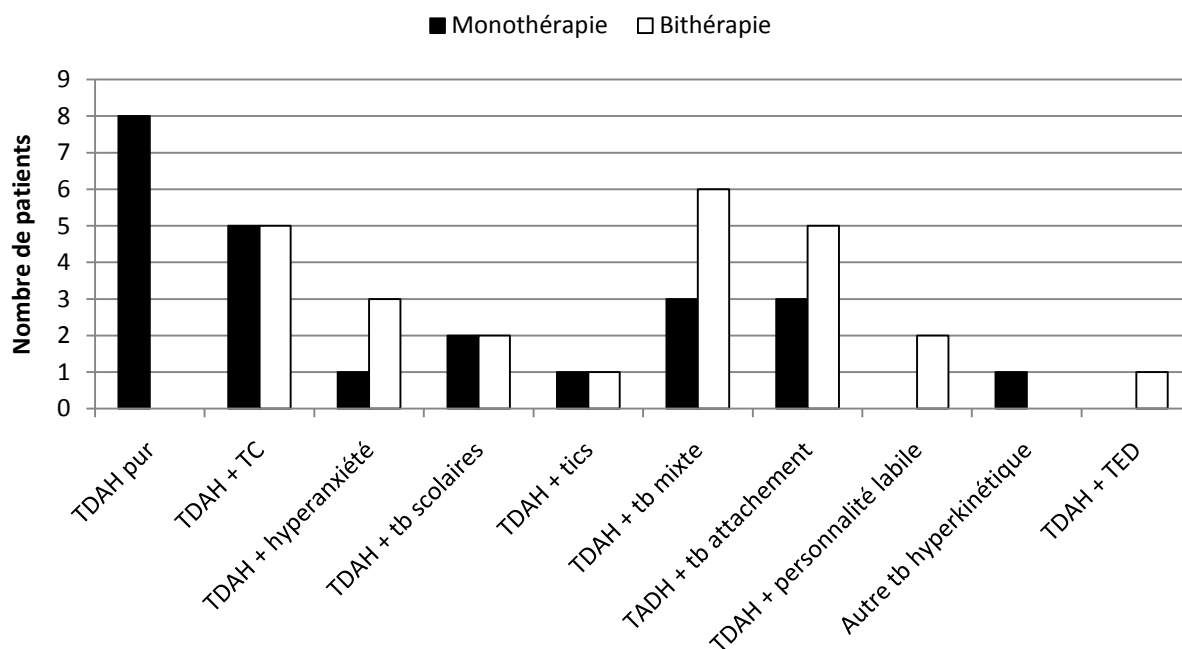
*Tableau 11 : **Diagnostics principaux (en gras)** et diagnostics associés des patients du groupe MPH, lors de la mono- et de la bithérapie (n=28)*

Dans un premier temps, opposons les patients qui ont reçu un diagnostic de TDA/H des autres. Le Graphique 18 en présente la répartition.



Graphique 18 : Répartition des patients TDAH/non-TDAH du groupe MPH lors de mono- et de la bithérapie (n=28)

Dans un second temps, parmi les patients ayant un diagnostic de TDA/H, voyons les diagnostics qui ont été accolés au TDA/H (Graphique 19).



Graphique 19 : Répartition des diagnostics associés parmi les patients TDA/H (n=24 en monothérapie ; n=25 en bithérapie)

tb = trouble

3.1.1.1. Diagnostics posés lors de la monothérapie par méthylphénidate

Qu'il soit pur ou associé à un autre diagnostic, **le TDA/H concerne la grande majorité de nos patients, puisqu'il concerne 85,7% de notre échantillon, soit presque 9 patients sur 10.**

28,6% des patients du groupe MPH présentent une forme de « TDA/H pur », ce qui correspond à un tiers des patients TDA/H.

Inversement, **plus des deux tiers des patients du groupe MPH (67,9%) présentent un TDA/H comorbide** d'une autre affection, dont la plus fréquente est le trouble des conduites.

Le Tableau 12 en donne la répartition par pourcentage, parmi les patients TDA/H.

Codage CIM-10	Comorbidités	Pourcentage
F91 ou F90.1	Trouble des conduites	20,8%
F93.3	Hyperanxiété	4,2%
F81	Trouble des acquisitions scolaires	8,3%
F95	Tics	4,2%
F92	Trouble mixte	12,5%
F94	Trouble de l'attachement	12,5%
F90.8	Autre trouble hyperkinétique	4,1%

Tableau 12 : Comorbidités des patients TDA/H du groupe MPH (n=24)

Le Graphique 18 précise que quatre patients ont reçu un diagnostic « non-TDA/H ». Il s'agit de :

- Trouble des conduites (TC) : un patient,
- Trouble des acquisitions scolaires : un patient,
- Trouble de l'attachement et trouble des conduites : un patient,
- Et trouble mixte : un patient.

3.1.1.2. Diagnostics posés lors de la bithérapie

De manière générale, le Tableau 11 montre que **le nombre d'enfants ayant deux ou trois diagnostics augmente avec la bithérapie** (en plus de celui posé *a priori* comme principal).

De même que lors de la monothérapie, **89,3% des patients ont un diagnostic de TDA/H, soit presque 9 patients sur 10.**

Cependant, **aucun patient ne présente une forme de « TDA/H pur »**, c'est-à dire que **les 89,3% de patients avec un diagnostic de TDA/H ont en réalité un TDA/H comorbide**. Les trois comorbidités retrouvées les plus fréquemment sont :

- Le trouble mixte pour 24% d'entre eux,
- Le TC (20% des patients TDA/H),
- Et les troubles de l'attachement (20% des patients TDA/H).

Les trois patients « non-TDA/H » ont précisément :

- Un diagnostic de TED pour deux d'entre eux (autre TED : F84.8),
- Et un trouble mixte que nous nous sommes permis de « recoter » dans le mesure où les diagnostics de l'enfant étaient F91.3 + F93.0, ce qui, par définition, correspond au diagnostic F92.8 de la CIM-10.

Concernant les TED, ils concernent au total trois patients : ainsi, **10,7% des patients de notre sous-groupe présentent un « autre TED » (F84.8), alors qu'aucun patient n'avait ce diagnostic lors de la monothérapie**. Un est comorbide d'un TDA/H, un autre d'un retard mental.

3.1.1.3. Evolution des diagnostics entre la mono- et la bithérapie

Le Tableau 13 résume l'évolution des diagnostics entre la mono- et la bithérapie.

La lecture se fait comme suit : par exemple, les 8 enfants diagnostiqués « TDA/H pur » lors de la monothérapie deviennent :

- Des TDA/H comorbides :
 - De difficultés scolaires pour un d'entre eux,
 - D'une hyperanxiété pour deux d'entre eux,
 - D'un trouble mixte pour deux d'entre eux,
 - D'un trouble de l'attachement pour un d'entre eux,
- Un autre TED, pour un d'entre eux ;
- Et diagnostic « autre » pour un d'entre eux (trouble mixte).

Huit enfants, soit **28,6% conservent exactement le même diagnostic entre la mono- et la bithérapie** (cases noires) : il s'agit de TDA/H comorbides d'un TC, de troubles scolaires, d'une hyperanxiété, de tics et d'un trouble de l'attachement.

Presque la moitié des enfants (46,4%), quelque soit leur diagnostic posé sous MPH seul, sont finalement perçus comme des TDA/H comorbides d'un trouble mixte, d'un trouble de l'attachement ou d'une personnalité émotionnellement labile lors de l'ajout de RD.

Les trois patients présentant un autre TED lors de la bithérapie sont en fait « des ex-TDA/H » (diagnostic en monothérapie) :

- TDA/H pur pour un patient,
- TDA/H comorbide d'un TC pour un patient,
- Et TDA/H comorbide d'un trouble mixte pour le troisième.

<i>BITHERAPIE</i> <i>MONOTHERAPIE</i>	TDA/H pur	TDA/H + TC	TDA/H + troubles scolaires	TDA/H + hyperanxiété	TDA/H + tics	Autre TDA/H	TDA/H + trouble mixte	TDA/H + trouble attachement	TDA/H + Personnalité labile	Autres TED	Autres	TOTAL
TDA/H pur			1	2			2	1		1	1	8
TDA/H + TC		3							1	1		5
TDA/H + troubles scolaires			1				1					2
TDA/H + hyperanxiété				1								1
TDA/H + tics					1							1
Autre TDA/H									1			1
TDA/H + tb mixte		1						1		1		3
TDA/H + tb attachement							1	2				3
TDA/H + Personnalité labile												0
Autres TED												0
Autres		1					2	1				4
TOTAL	0	5	2	3	1	0	6	5	2	3	1	28

Tableau 13 : Répartition de l'évolution des diagnostics principaux entre la mono- et la bithérapie (groupe MPH, n=28)

Les cases à fond noir correspondent à une stabilité des diagnostics posés entre la mono- et la bithérapie.

En résumé, dans le groupe MPH :

➤ Lors de la monothérapie :

Le diagnostic de TDA/H est posé à presque 9 patients sur 10 (TDA/H pur pour un tiers d'entre eux).

Les TDA/H comorbides constituent plus des deux tiers de notre échantillon.

➤ Lors de la bithérapie :

Plus aucun patient ne présente une forme de TDA/H pur.

Les TDA/H comorbides d'un trouble mixte, d'un trouble de l'attachement ou d'une personnalité émotionnellement labile concernent presque la moitié de notre échantillon.

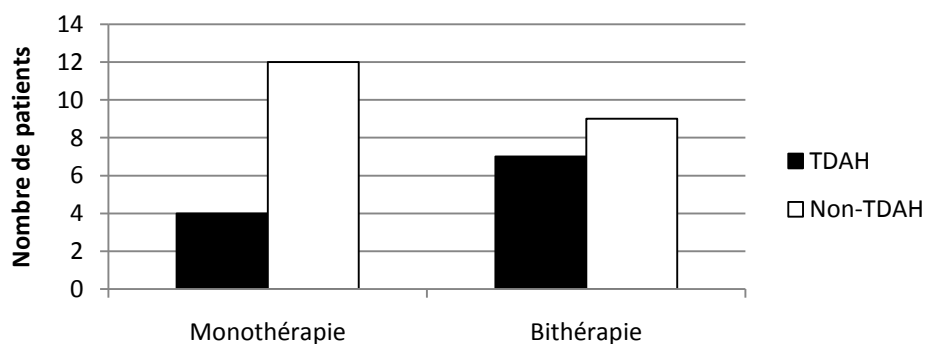
Aucun enfant n'a de diagnostic de TED lors de la monothérapie, tandis que plus de 10% des patients l'ont en diagnostic lors de la bithérapie.

3.1.2. Groupe RD

	MONOTHERAPIE	BITHERAPIE
Patient 29	F92.0 + F95.1	F92.0 + F95.1 + F90.0
Patient 30	F92.8 + F93.3	F92.8 + F93.3
Patient 31	F92.8	F92.8 + F90.1
Patiente 32	F92.8	F92.8
Patient 33	F92.8	F92.8
Patiente 34	F94.2	F94.2 + F90.0
Patient 35	F84.1	F84.1
Patient 36	F84.8	F84.8
Patient 37	F84.8	F84.8 + F90.0
Patient 38	F90.0	F92.8
Patient 39	F90.0 + F91.1	F90.0 + F91.1
Patient 40	F90.0 + F81.9	F84.8
Patiente 41	F90.1 + F93.8	F 90.0 + F93.8
Patient 42	F91.9	F91.9
Patient 43	F42.1 + F93.8	F93.8 + F90.0
Patient 44	F50.3 + F70.1	F50.3 + F70.1

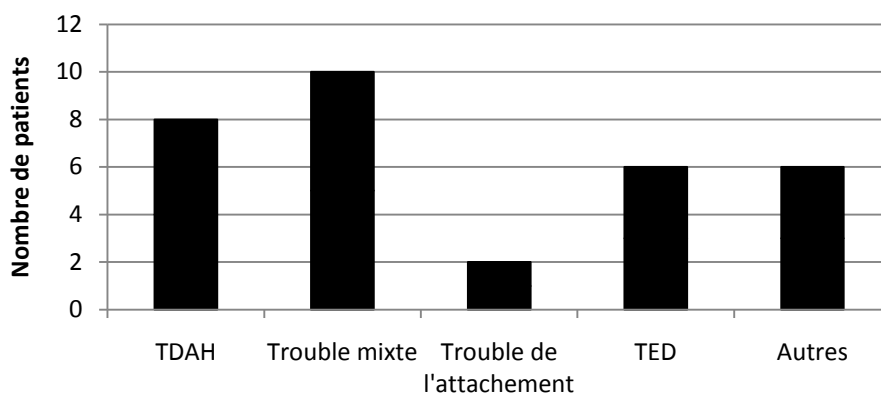
Tableau 14 : DP (en gras) et DA des patients du groupe RD lors de la mono- et de la bithérapie (n=16)

Dans un premier temps, opposons les patients qui ont reçu un diagnostic de TDA/H des autres. Le Graphique 20 en présente la répartition.



Graphique 20 : Répartition des patients TDAH/non-TDAH du groupe RD lors de mono- et de la bithérapie (n=16)

3.1.2.1. *Diagnostics posés lors de la monothérapie par rispéridone*



Graphique 21 : Diagnostics posés lors de la monothérapie par RD (n=16)

Un quart (soit quatre patients) présente un TDA/H, dont un seul est pur. Les comorbidités associées aux patients TDA/H sont :

- Un TC pour deux patients (dont un avec une hyperanxiété en plus),
- Et un trouble scolaire pour un autre.

De ce fait, **un seul patient présente un TDA/H pur.**

Parmi les patients « non-TDA/H », on retrouve :

- **31,2% de troubles mixtes,**
- **18,7% de TED**, de type autisme atypique (F84.1) pour un patient et de type autre TED (F84.8) pour les deux autres.
- **6,2% de troubles de l'attachement.**

La catégorie « Autres » (Graphique 21) correspond à :

- Un TC, sans précision (F91.9),
- Un TOC avec comportements compulsifs au premier plan (F42.1), associé à une hyperanxiété (F93.8),
- Et une boulimie atypique (F50.3) dans un contexte de retard mental léger (F70.1).

3.1.2.2. Diagnostics posés lors de la bithérapie

La répartition des patients « TDAH/non-TDAH » tend à s'équilibrer lors de la **bithérapie** : presque la moitié (43,7%) des patients a un TDA/H (Graphique 20). Hormis cela, la répartition des diagnostics est sensiblement la même que lors de la bithérapie (Tableau 14).

3.1.2.3. Evolution des diagnostics entre la mono- et la bithérapie

Le Tableau 15 résume l'évolution de la répartition des diagnostics entre la mono- et la bithérapie (même principe de lecture que le Tableau 13).

Douze enfants (dont deux avec les diagnostics « autres »), soit **75%, conservent le même diagnostic entre la mono- et la bithérapie** (cases noires) : il s'agit d'une part, de TDA/H comorbides d'un TC et d'autre part, de troubles mixtes, de l'attachement et de TED. Pour ce deuxième groupe (troubles mixtes, de l'attachement et TED), un TDA/H est diagnostiqué dans presque la moitié des cas lors de l'ajout de MPH.

En résumé, dans le groupe RD :

➤ **Lors de la monothérapie :**

Les diagnostics sont assez variés : 31,2% de trouble mixte, 25% de TDA/H pour la plupart comorbide et 18,7% de TED.

➤ **Lors de la bithérapie :**

Les diagnostics posés sont relativement stables par rapport à ceux sous RD seule. Notons toutefois l'augmentation du nombre de TDA/H, avec conservation du premier diagnostic posé (trouble mixte par exemple).

BITHÉRAPIE MONOTHÉRAPIE	TDA/H pur	TDA/H + TC	TDA/H + troubles scolaires	TDA/H + hyperanxiété	Trouble mixte ± TDA/H	Trouble attachement ± TDA/H	TED ± TDA/H	Autres	TOTAL
TDA/H pur					1 (-)				1
TDA/H + TC		1		1					2
TDA/H + troubles scolaires							1 (-)		1
TDA/H + hyperanxiété									0
Trouble mixte					5 (dont 3- et 2+)				5
Trouble attachement						1 (+)			1
TED							3 (dont 2- et 1+)		3
Autres				1				2	3
TOTAL	0	1	0	2	6	1	4	2	16

Tableau 15 : Répartition de l'évolution des diagnostics principaux entre la mono- et la bithérapie (groupe RD, n=16)

Les cases à fond noir correspondent à une stabilité des diagnostics posés entre la mono- et la bithérapie.

Pour les troubles mixtes, les troubles de l'attachement et les TED ± TDA/H lors de la bithérapie, les symboles – et + correspondent respectivement au nombre de patients sans TDA/H (-) et avec TDA/H (+).

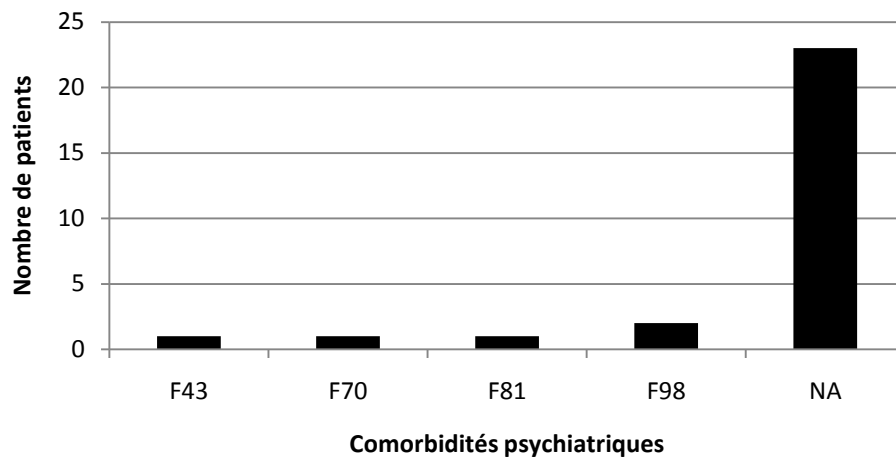
Dans le Tableau 16, nous avons résumé les principales caractéristiques générales de nos deux groupes, ainsi que l'essentiel des diagnostics posés.

		GROUPE MPH	GROUPE RD
Sexe		Garçons +++ (89%)	
Âge	Monothérapie	Entre 6 et 8 ans ++	
	Bithérapie	Décalage de deux ans par rapport à l'âge lors de la monothérapie	Décalage d'un an par rapport à l'âge lors de la monothérapie
QI		Normal +++ (95%)	
Antécédents somatiques		$\frac{1}{3}$ « Grossesse » ou « Prématurité »	$> \frac{1}{2}$ « Grossesse » ou « Prématurité » $\frac{1}{5}$ « Neuro/Génétique »
Environnement psychosocial perturbé		Fréquent +++	
		65%	75%
Antécédents psychiatriques familiaux		40%	20%
Diagnostics	Monothérapie	TDA/H +++ $\frac{1}{3}$ TDA/H purs $\frac{2}{3}$ TDA/H comorbides	$\frac{1}{3}$ Troubles mixtes $\frac{1}{4}$ TDA/H (comorbides ++) $\frac{1}{5}$ TED
	Bithérapie	TDA/H comorbides +++ 10% « Autres TED »	Idem monothérapie En plus : $\frac{1}{2}$ TDA/H

Tableau 16 : Principales caractéristiques générales et principaux diagnostics des groupes MPH et RD

3.2. Comorbidités psychiatriques

3.2.1. Groupe MPH



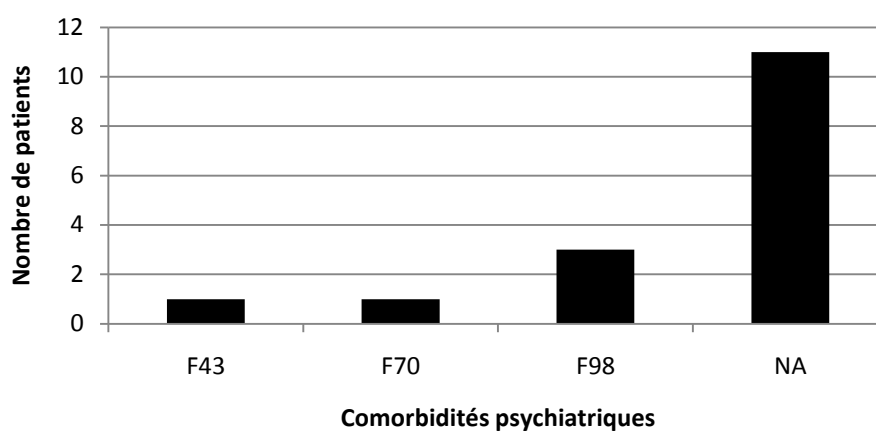
Graphique 22 : Répartition des comorbidités psychiatriques dans le groupe MPH (n=28)

La grande majorité des patients du groupe MPH (82,1%) n'a pas de comorbidité psychiatrique.

Pour les cinq patients qui en ont une, il s'agit :

- D'un trouble de l'adaptation (F4322 : réaction mixte, anxieuse et dépressive) pour un patient,
- D'un retard mental (F70), chez le patient présentant un syndrome de Prader-Willi,
- D'un trouble spécifique du développement des acquisitions scolaires (F81) pour un patient,
- Et d'une énurésie non organique pour deux patients (F98.0).

3.2.2. Groupe RD



Graphique 23 : Répartition des comorbidités psychiatriques dans le groupe RD (n=16)

De même, **la plupart des patients du groupe RD n'a pas de comorbidité psychiatrique (68,7%).**

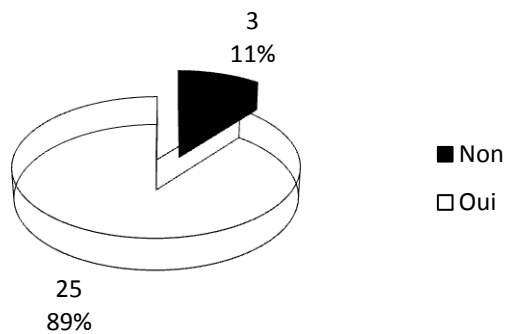
Là aussi, nous retrouvons :

- Un trouble de l'adaptation (F4321 : réaction dépressive prolongée) chez un patient,
- Un retard mental (F70) chez un patient,
- Et trois patients (18,7%) avec une énurésie non organique (F98.0).

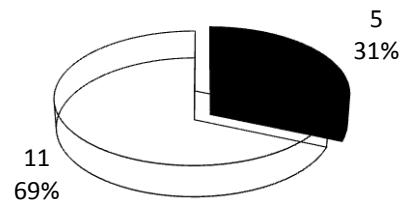
Dans les deux groupes, nous constatons que la déficience intellectuelle (F70) est cotée à la fois dans les DA et dans les comorbidités psychiatriques.

Globalement, dans les deux groupes, peu de patients présentent des comorbidités psychiatriques non prises en charge par l'association MPH - RD.

3.3. Autre suivi



Graphique 24 : Existence ou absence d'un autre suivi concomitant à la bithérapie dans le groupe MPH



Graphique 25 : Existence ou absence d'un autre suivi concomitant à la bithérapie dans le groupe RD

Dans le groupe MPH, presque 9 patients sur 10 ont un suivi concomitant à la bithérapie ; dans le groupe RD, plus des deux tiers.

La plupart des patients a un suivi concomitant à la bithérapie.

4. Résultats généraux concernant le traitement

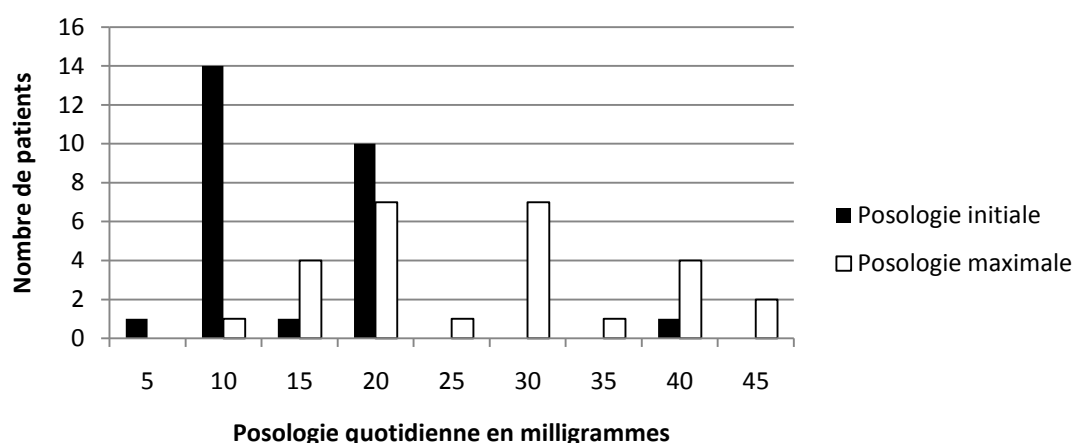
4.1. Posologies de méthylphénidate et de rispéridone

4.1.1. Groupe MPH

	Monothérapie		Bithérapie	
	Posologie initiale	Posologie maximale	Posologie initiale	Posologie maximale
Moyenne	14,8	27	27	30,9
Ecart-type	7,1	10,1	9	8,8

Tableau 17 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de MPH à différentes phases du traitement dans le groupe MPH

➤ Posologies de méthylphénidate lors de la monothérapie



Graphique 26 : Evolution des posologies quotidiennes de MPH au cours de la monothérapie

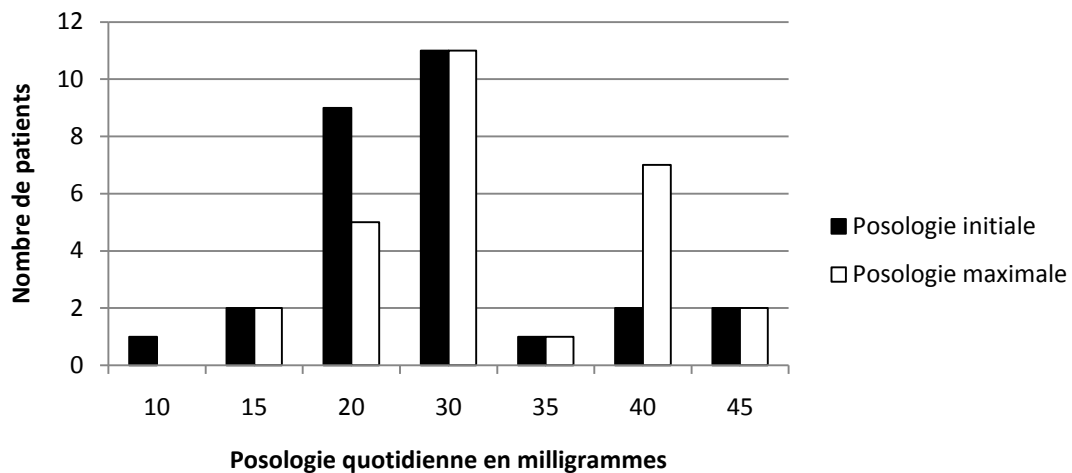
▪ A l'initiation de la monothérapie :

La moyenne des posologies quotidiennes de MPH est de 14,8 mg, avec un écart-type de 7,1. La moitié des patients ont une posologie initiale de MPH de 10 mg par jour, et plus du tiers (35,7%) reçoivent 20 mg par jour.

▪ Au cours de la monothérapie :

La moyenne des doses maximales de MPH est de 27 mg, avec un écart-type de 10,1. Les doses quotidiennes maximales de MPH se répartissent de 10 à 45 mg, avec 20 mg pour un quart des patients et 30 mg pour un autre quart.

➤ **Posologies de méthylphénidate lors de la bithérapie**



Graphique 27 : Evolution des posologies quotidiennes de MPH au cours de la bithérapie dans le groupe MPH

▪ **A l'initiation de la bithérapie :**

La moyenne des posologies quotidiennes de MPH est de 27 mg, avec un écart-type de 9. Les doses quotidiennes de MPH s'échelonnent de 10 à 45 mg. Quasiment 40% des patients (39,3%) bénéficient de 30 mg de MPH par jour et environ un tiers des patients (32,1%) en reçoivent 20 mg par jour.

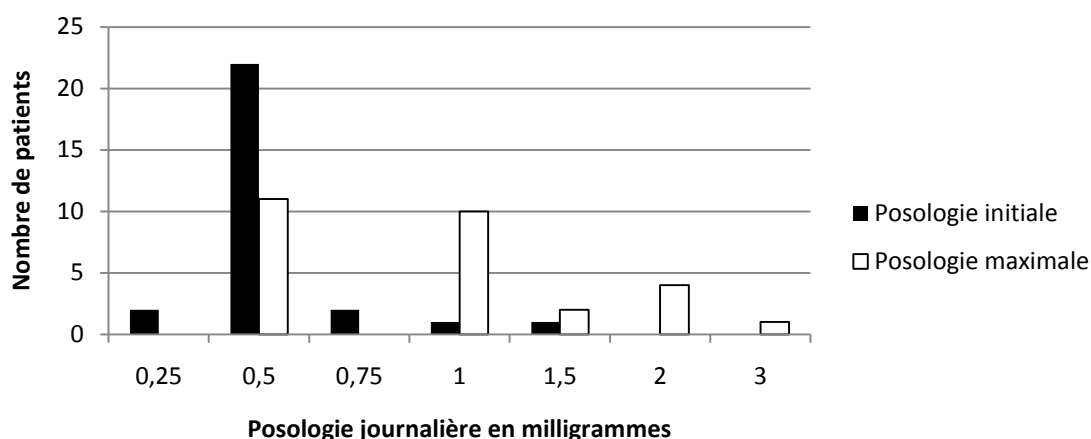
▪ **Au cours de la bithérapie :**

La moyenne des doses maximales de MPH est de 30,9 mg, avec un écart-type de 8,8. Les doses quotidiennes maximales de MPH s'échelonnent de 15 à 45 mg, avec 30 mg pour presque 40% des patients (39,3%), et 40 mg pour un quart des patients du groupe.

En résumé, lors de l'initiation du MPH, la moitié des patients commence à 10 mg par jour. Au cours de la monothérapie, les posologies augmentent : plus de la moitié des patients reçoivent entre 20 mg et 30 mg de MPH par jour.

Entre la mono- et la bithérapie, nous constatons une légère augmentation des posologies de MPH, avec une posologie maximale (en bithérapie) comprise entre 30 et 40 mg pour deux tiers des patients.

➤ **Posologies de rispéridone au cours de la bithérapie dans le groupe MPH**



Graphique 28 : Evolution des posologies quotidiennes de RD au cours de la bithérapie dans le groupe MPH

	Posologie initiale	Posologie maximale
Moyenne	0,6	1
Ecart-type	0,2	0,6

Tableau 18 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de RD dans le groupe MPH

▪ **A l'initiation de la bithérapie :**

Presque 80% des patients (78,6%) bénéficient d'une prescription initiale de RD à 0,5 mg, ce que reflète bien la moyenne (0,6 mg) et son faible écart-type (0,2).

▪ **Au cours de la bithérapie :**

On constate une augmentation des posologies de RD : la moyenne double et le graphique semble « décalé » vers la droite. Deux fois moins de patients (39,3%) reçoivent 0,5 mg, tandis que plus du tiers (35,7%) bénéficie d'un milligramme de RD.

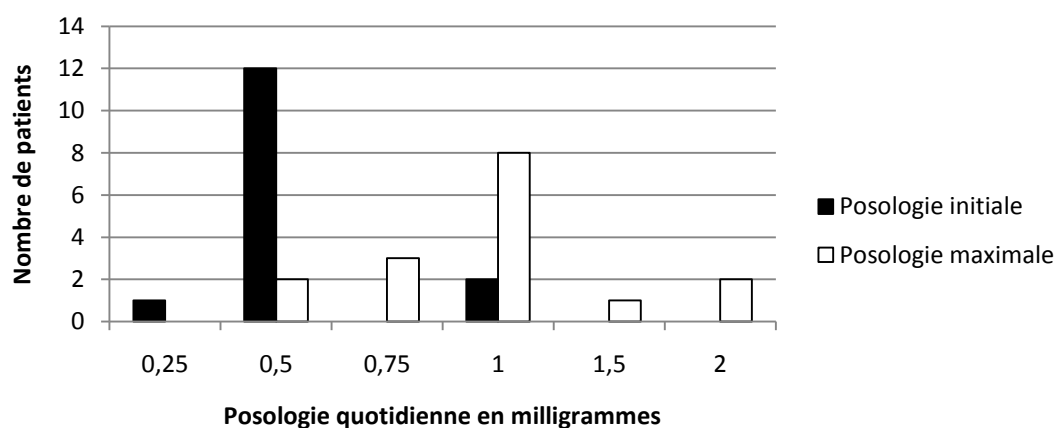
Là encore, au cours de la bithérapie, dans le groupe MPH, la tendance générale est à l'augmentation des posologies de RD.

4.1.2. Groupe RD

	Monothérapie		Bithérapie	
	Posologie initiale	Posologie maximale	Posologie initiale	Posologie maximale
Moyenne	0,5	1	0,9	1,2
Ecart-type	0,2	0,4	0,3	0,8

Tableau 19 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de RD à différentes phases du traitement dans le groupe RD

➤ Posologies de rispéridone au cours de la monothérapie



Graphique 29 : Evolution des posologies quotidiennes de RD au cours de la monothérapie

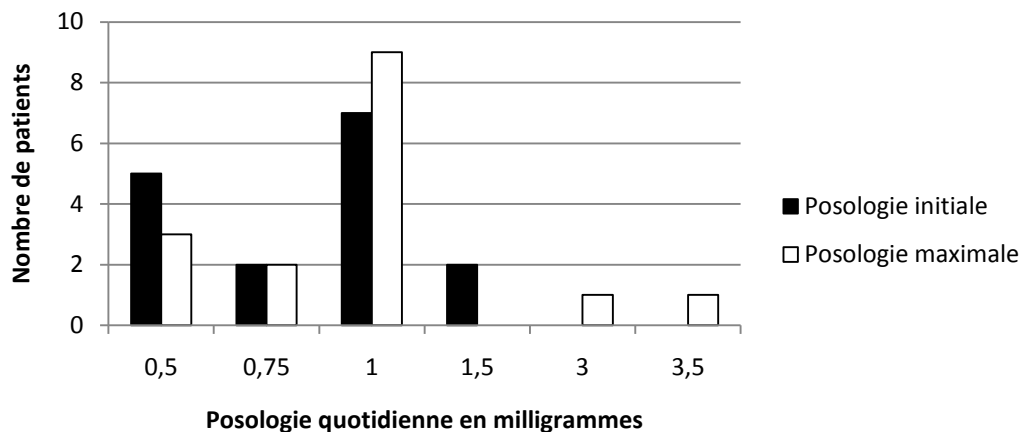
▪ A l'initiation de la monothérapie :

La moyenne des posologies quotidiennes de RD est de 0,5 mg, avec un écart-type de 0,2. Les trois quarts des patients ont une posologie initiale de RD de 0,5 mg par jour.

▪ Au cours de la monothérapie :

La moyenne des doses maximales de RD a doublé : elle est maintenant de 1 mg, avec un écart-type de 0,4. Les doses quotidiennes maximales de RD se répartissent de 0,5 à 2 mg, avec 1 mg pour la moitié des patients.

➤ **Posologies de rispéridone au cours de la bithérapie**



Graphique 30 : Evolution des posologies quotidiennes de RD au cours de la bithérapie dans le groupe RD

▪ **A l'initiation de la bithérapie :**

La moyenne des posologies quotidiennes de RD est de 0,9 mg, avec un écart-type de 0,3. Les doses quotidiennes de RD s'échelonnent de 0,5 à 1,5 mg. Presque la moitié (43,7%) des patients reçoit 1 mg de RD par jour.

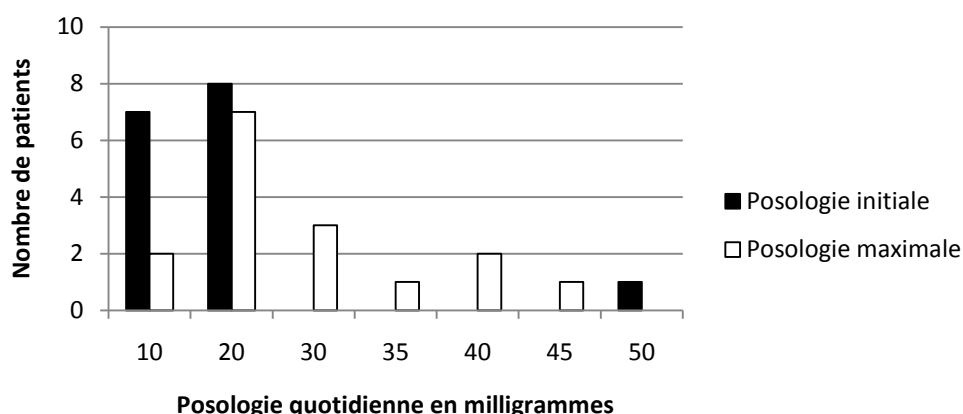
▪ **Au cours de la bithérapie :**

La moyenne des doses maximales de RD est de 1,2 mg, avec un écart-type de 0,8. Les doses quotidiennes maximales de RD s'échelonnent de 0,5 à 3,5 mg, avec 1 mg pour plus de la moitié des patients (56,2%). Deux patients (soit 12,5%) reçoivent plus de 3 mg de RD par jour (3 mg pour l'un et 3,5 mg pour l'autre).

Lors de l'initiation de la RD, les trois quarts des patients commencent à 0,5 mg par jour. Au cours du traitement, les posologies augmentent : 87,5% des patients bénéficient d'une posologie quotidienne de RD de 1 mg $\pm$ 0,5 mg.

Entre la mono- et la bithérapie, nous constatons globalement peu de modifications des posologies de RD, avec une posologie quotidienne maximale (en bithérapie) comprise entre 0,5 et 1 mg pour 87,5% des patients. Seulement deux patients (12,5%) ont une dose de RD supérieure ou égale à 3 mg par jour au cours de la bithérapie.

➤ **Posologies de méthylphénidate au cours de la bithérapie dans le groupe RD**



Graphique 31 : Evolution des posologies quotidiennes de MPH au cours de la bithérapie dans le groupe RD

	Posologie initiale	Posologie maximale
Moyenne	17,5	25,6
Ecart-type	10	10,5

Tableau 20 : Moyennes (en mg) et écarts-types des posologies quotidiennes de MPH dans le groupe RD

▪ **A l'initiation de la bithérapie :**

La moyenne des posologies quotidiennes de MPH est de 17,5 mg, avec un écart-type de 10. La moitié des patients du groupe RD reçoit 20 mg de MPH et une autre petite moitié (43,7%) 10 mg. Seulement un patient (6,2%) bénéficie d'une dose élevée de MPH (50 mg).

▪ **Au cours de la bithérapie :**

La moyenne des posologies quotidiennes de MPH a augmenté : elle est de 25,6 mg, avec un écart-type de 10,5. On constate une augmentation des posologies de MPH, avec une dispersion des valeurs du graphique (extrêmes compris entre 10 et 45 mg). Cependant, presque la moitié (43,7%) des patients du groupe RD reçoit encore 20 mg de MPH.

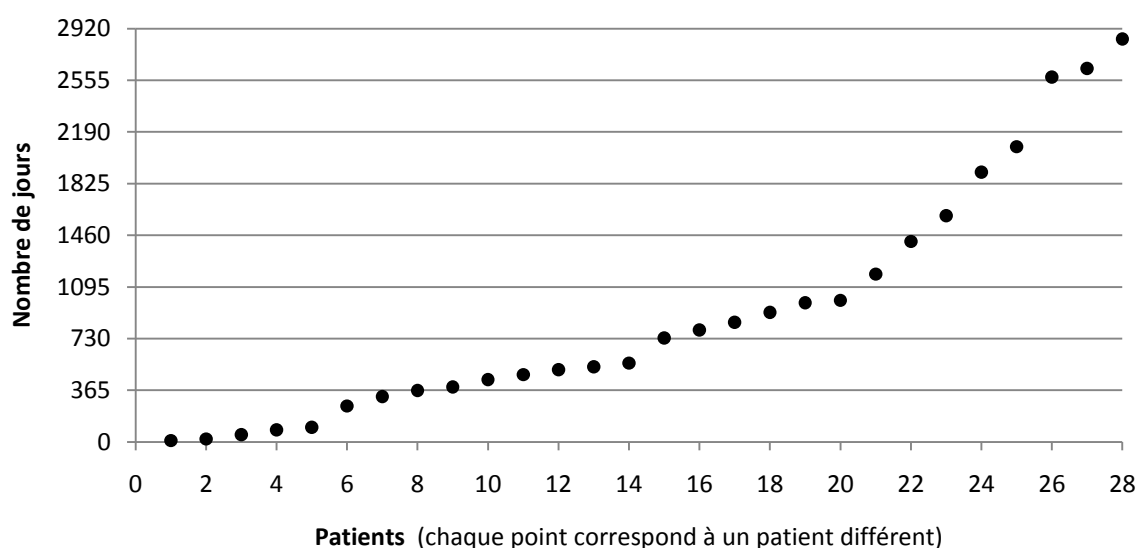
Au cours de la bithérapie, dans le groupe RD, la tendance générale est à l'augmentation des posologies de MPH.

4.2. Durée de la monothérapie

	Groupe MPH	Groupe RD
Moyenne	915,6 jours soit $\approx$ 30,5 mois	298,2 jours soit $\approx$ 10 mois
Ecart-type	830,4	458
Médiane	645,5 jours soit $\approx$ 21,5 mois	162 soit $\approx$ 5,4 mois
Limite inférieure	10 jours	7 jours
Limite supérieure	2846 jours soit $>$ 7 ans	1933 jours soit $>$ 5 ans

Tableau 21 : Quelques données à propos de la monothérapie dans les deux groupes

4.2.1. Groupe MPH

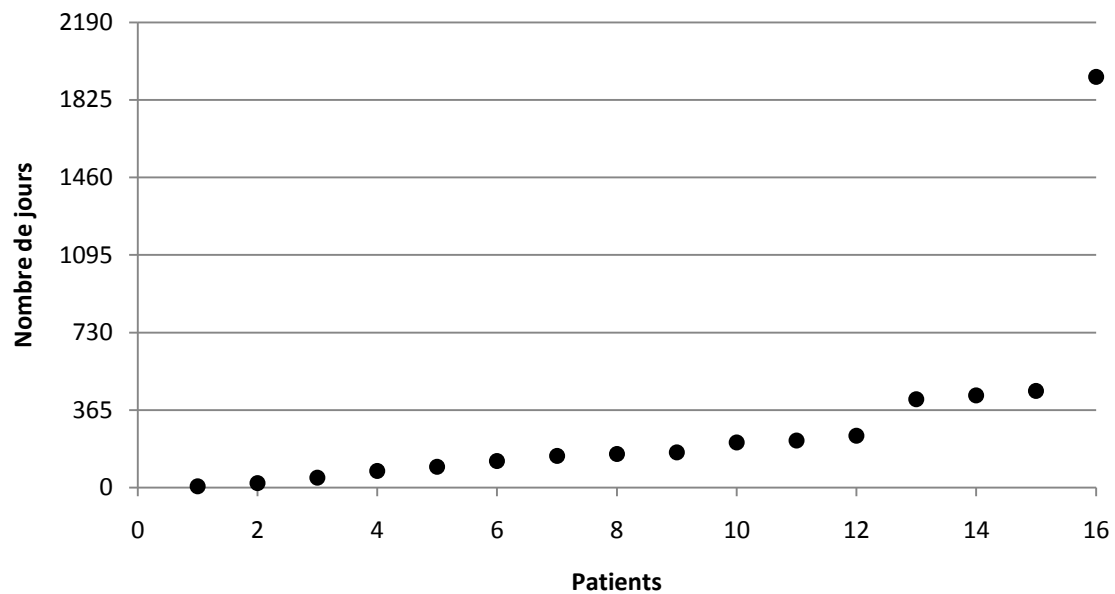


Graphique 32 : Durée de la monothérapie dans le groupe MPH (n=28)

D'un patient à l'autre, les durées de monothérapie sont excessivement variables.

La durée de la monothérapie est égale ou inférieure à 557 jours, soit 18,6 mois environ, pour la moitié des patients du groupe MPH. Seulement 10,7 % des patients (soit 3 patients) ont une durée de monothérapie comprise entre 7 et 8 ans.

4.2.2. Groupe RD



Graphique 33 : Durée de la monothérapie dans le groupe RD (n=16)

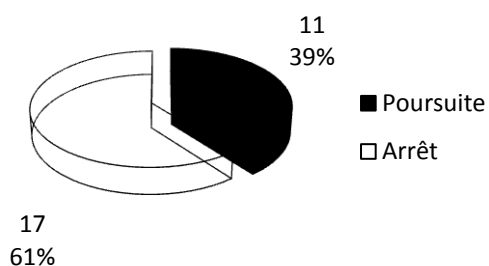
Dans le groupe RD, les durées de monothérapie sont plus homogènes.

Seulement un patient (6,2%) a une durée de monothérapie supérieure à 5 ans. Pour les 93,7% autres, la durée de monothérapie est nettement moins longue : inférieure à 455 jours, soit inférieure à 15,2 mois environ.

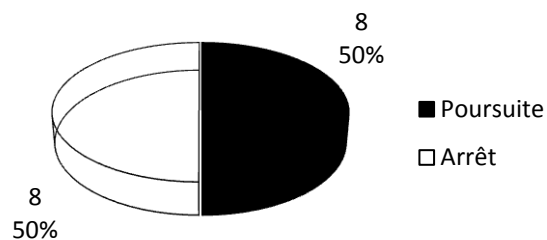
Retenons que la durée de la monothérapie est :

- très variable d'un patient à l'autre et inférieure à 19 mois environ pour la moitié des patients du groupe MPH ;
- inférieure à 15 mois environ pour presque 95% des patients du groupe RD.

4.3. Evolution de la bithérapie



Graphique 34 : Evolution de la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)



Graphique 35 : Evolution de la bithérapie dans le groupe RD (n=16)

Dans le groupe MPH, environ 6 patients sur 10 bénéficient d'un arrêt de la bithérapie.

Dans le groupe RD, il y a autant de bithérapie poursuivie que de bithérapie suspendue.

4.4. Durée de la bithérapie

4.4.1. Bithérapie poursuivie

Moyenne	543,9 jours soit $\approx$ 1 an et demi
Ecart-type	511,9
Médiane	181 jours soit $\approx$ 6 mois
Limite inférieure	25 jours
Limite supérieure	1595 jours soit $>$ 4 ans

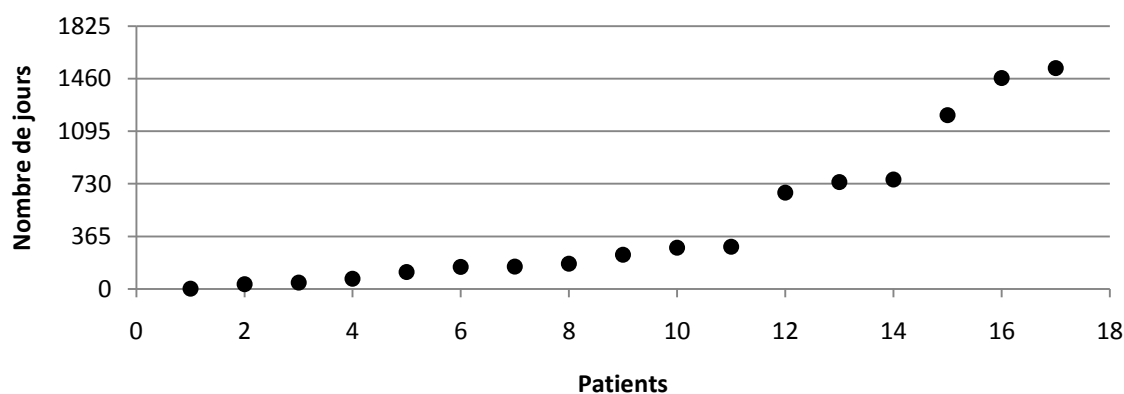
Tableau 22 : Quelques données à propos de notre recul d'évaluation de la bithérapie, lorsqu'elle a été poursuivie (n=19 patients, groupes MPH et RD confondus)

4.4.2. Bithérapie suspendue

	Groupe MPH	Groupe RD
Moyenne	467,4 jours soit $\approx$ 15,6 mois	440,9 jours soit $\approx$ 14,7 mois
Ecart-type	508,7	350
Médiane	238 jours soit $\approx$ 7,9 mois	337 soit $\approx$ 11,2 mois
Limite inférieure	2 jours	87 jours, soit $\approx$ 2,9 mois
Limite supérieure	1533 jours soit $>$ 4 ans	1136 jours soit $>$ 3 ans

Tableau 23 : Quelques données à propos de la durée de la bithérapie lorsque celle-ci a été suspendue

4.4.2.1. Groupe MPH



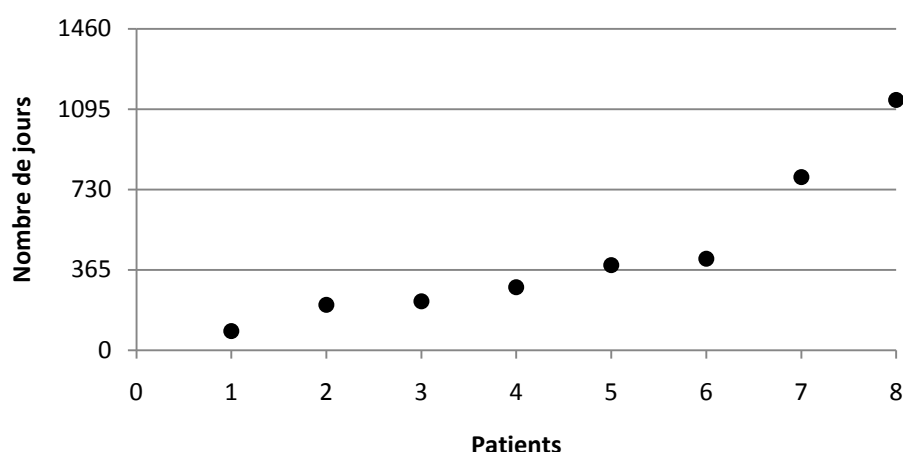
Graphique 36 : Durée de la bithérapie chez les patients du groupe MPH pour lesquels elle a été arrêtée (n=18)

Parmi les 17 patients du groupe MPH pour lesquels la bithérapie a été suspendue, pour plus de 60% d'entre eux (64,7%, soit 11 sur 17), celle-ci a été arrêtée au bout de moins d'un an.

En revanche, pour 17,6% d'entre eux (soit 3 sur 17), elle a été arrêtée après plus de trois ans.

Pour la majorité des patients du groupe MPH avec bithérapie arrêtée, celle-ci est suspendue au bout de moins d'un an.

4.4.2.2. Groupe RD



Graphique 37 : Durée de la bithérapie chez les patients du groupe RD pour lesquels elle a été arrêtée (n=8)

Parmi les 8 patients du groupe RD pour lesquels la bithérapie a été suspendue, pour la moitié d'entre eux (4 sur 8), celle-ci a été arrêtée au bout de moins d'un an, et pour trois quarts d'entre eux, l'arrêt se fait au bout de mois de 14 mois.

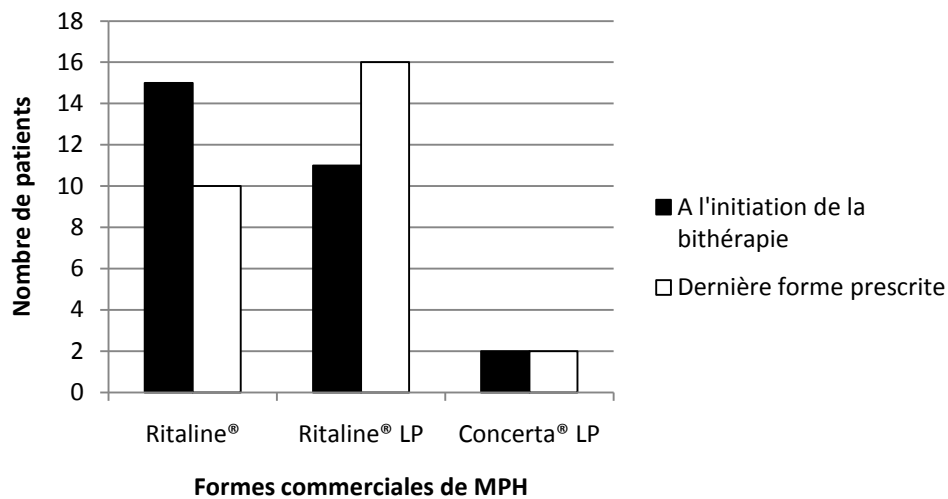
En revanche, pour un huitième d'entre eux, elle a été arrêtée après plus de trois ans.

Pour la majorité des patients du groupe RD avec bithérapie arrêtée, celle-ci est suspendue au bout de moins de 14 mois.

Dans les deux groupes, si le clinicien suspend la bithérapie, l'arrêt se fait en majorité au bout de moins de 14 mois.

4.5. Forme du méthylphénidate au cours de la bithérapie

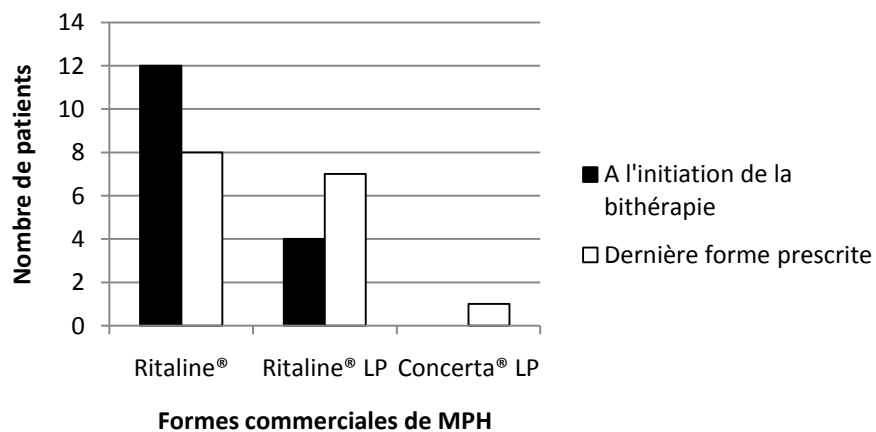
4.5.1. Groupe MPH



Graphique 38 : Répartition des différentes formes commerciales de MPH dans le groupe MPH (n=28)

A l'initiation de la bithérapie, plus de la moitié des patients reçoit du MPH sous forme de Ritaline®. Par la suite, la tendance s'inverse : plus de la moitié a de la Ritaline® LP. Le Concerta® est peu prescrit.

4.5.2. Groupe RD



Graphique 39: Répartition des différentes formes commerciales de MPH dans le groupe RD (n=16)

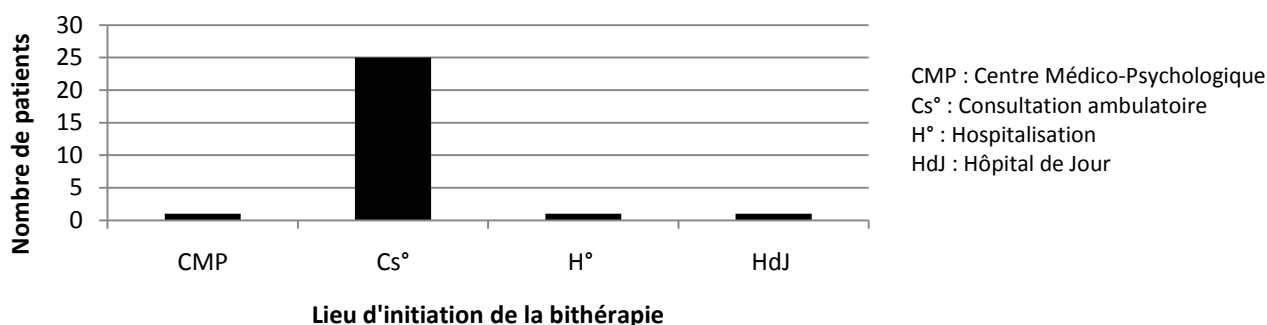
A l'initiation de la bithérapie, les trois quarts des patients ont du MPH sous forme de Ritaline®. Ensuite, le MPH à libération immédiate est autant prescrit que le MPH à libération prolongée.

Lors de l'initiation de la bithérapie, la majorité des prescriptions de MPH se fait sous forme de Ritaline®.

Dans le groupe MPH, la dernière forme prescrite est surtout une forme à libération prolongée ; dans le groupe RD, on retrouve ensuite autant de prescriptions de formes à libérations prolongée qu'immédiate.

4.6. Lieu d'initiation de la bithérapie

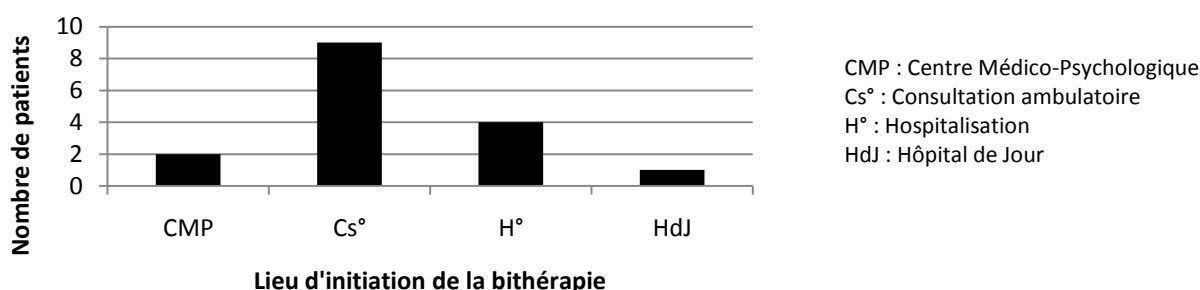
4.6.1. Dans le groupe MPH



Graphique 40 : Répartition du lieu d'initiation de la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)

La bithérapie est initiée pour presque **9 patients sur 10 (89,3%) en consultation ambulatoire**, à l'hôpital Brabois Enfants. Pour 84% de ces patients, la bithérapie est prescrite par le Professeur Bernard Kabuth, chef du service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent.

4.6.2. Dans le groupe RD



Graphique 41 : Répartition du lieu d'initiation de la bithérapie dans le groupe RD (n=16)

Dans le groupe RD, les lieux d'initiation de la bithérapie sont identiques, et restent majoritairement **les consultations ambulatoires pour plus de la moitié des patients (56,2%)**. Parmi ces patients, pour 80%, elle est initiée par le Professeur B. Kabuth. Pour un quart des patients du groupe RD, la bithérapie est initiée lors d'une hospitalisation.

Dans les deux groupes, la majorité des bithérapies est initiée lors de consultations ambulatoires.

4.7. Autre traitement

4.7.1. Groupe MPH

Le tableau ci-dessous présente le nombre de patients ayant zéro, un ou deux médicament(s) :

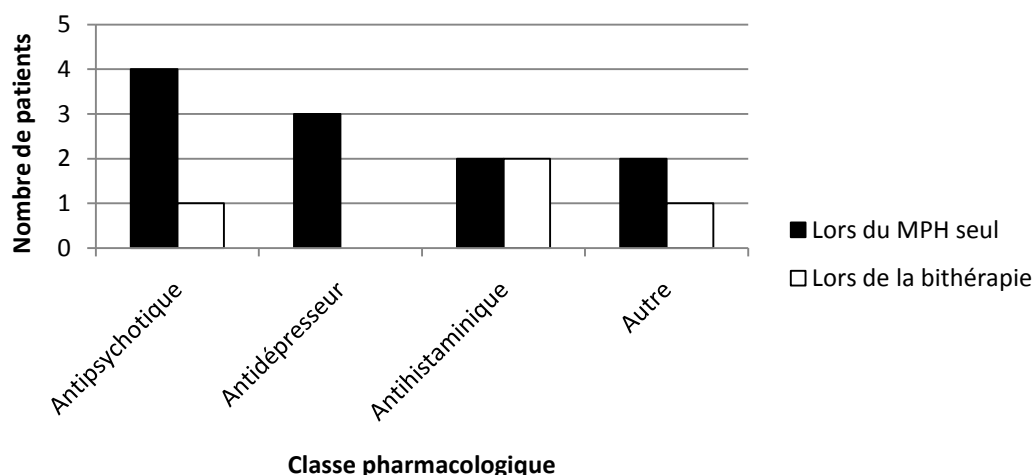
- En plus du MPH lors de monothérapie (c'est-à-dire que, par exemple, la colonne « 0 médicament » correspond en fait aux patients ayant seulement du MPH) ;
- En plus du MPH et de la RD lors de la bithérapie (même remarque : la colonne « 0 médicament » correspond en fait aux patients ayant seulement MPH et RD).

Nombre de médicaments		0	1	2
Monothérapie	Nombre de patients	20	5	3
	Pourcentage	71,4%	17,9%	10,7%
Bithérapie	Nombre de patients	25	2	1
	Pourcentage	89,3%	7,1%	3,6%

Tableau 24 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1 ou 2 autres médicaments dans le groupe MPH

Lors de la monothérapie, presque 30% des patients du groupe MPH (28,6%) ont un, voire deux autres médicaments, en plus du MPH. Lors de la bithérapie, un patient sur 10 environ (10,7%) reçoit un ou deux autres médicaments, en plus de l'association MPH - RD.

Le Graphique 42 représente la répartition des autres médicaments, en plus du MPH et de la RD dans le groupe MPH. Le total est supérieur à 8 lors de la monothérapie, et supérieur à 3 lors de la bithérapie (c'est-à-dire supérieur au nombre de patients ayant un ou deux médicaments en plus) puisque, comme nous venons de le détailler dans le Tableau 24, certains ont plus d'un médicament répertorié.



Graphique 42 : Répartition du nombre d'autres médicaments lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe MPH, selon leur classe pharmacologique

Sachant qu'aucun patient ne bénéficie de deux médicaments d'une même classe pharmacologique, nous pouvons faire les remarques suivantes :

- Pour les antipsychotiques :
 - Pour 14,3% des patients (soit 4 sur 28), un autre antipsychotique que la RD a été prescrit lors de la monothérapie,
 - Un seul patient reçoit de la cyamémazine (Tercian®) lors de la bithérapie.
- Pour les antidépresseurs :
 - 10,7% (soit 3 sur 28) en reçoivent un lors de la monothérapie,
 - Aucun patient n'a d'antidépresseur lors de la bithérapie.
- Pour les antihistaminiques : leur prescription est stable.
- Pour la classe « Autres » :
 - La desmopressine est prescrite chez un enfant ayant une énurésie,
 - Le budésonide chez un enfant asthmatique.

Dans le groupe MPH, 14,3% des enfants ont un traitement en dehors de l'association MPH - RD. Un seul patient (3,6%) reçoit un autre antipsychotique lors de la bithérapie.

4.7.2. Groupe RD

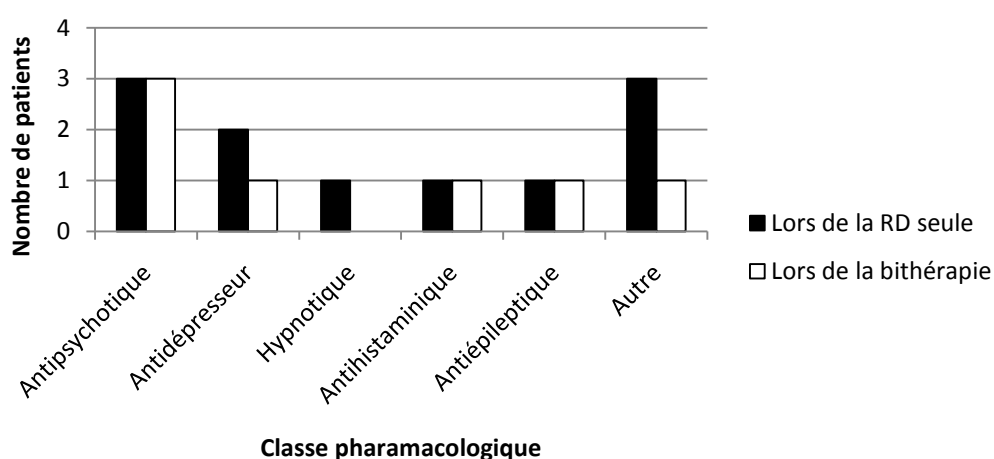
Voici un tableau résumant le nombre de patients ayant reçu des médicaments en plus de la RD seule ou de l'association MPH - RD (même remarque que celle du Tableau 24 pour les colonnes).

Nombre de médicaments		0	1	2	3
Monothérapie	Nombre de patients	8	5	3	0
	Pourcentage	50%	31,2%	18,7%	0%
Bithérapie	Nombre de patients	12	1	2	1
	Pourcentage	75%	6,2%	12,5%	6,2%

Tableau 25 : Présentation du nombre et du pourcentage de patients ayant 0, 1, 2 ou 3 autres médicaments dans le groupe RD

Lors de la monothérapie, la moitié des patients du groupe RD ont un, voire deux autres médicaments, en plus de la RD. Lors de la bithérapie, ils sont encore un quart.

Le Graphique 43 représente la répartition des autres médicaments, en plus de la RD et du MPH dans le groupe RD. Le total est supérieur à 8 lors de la monothérapie, et supérieur à 4 lors de la bithérapie (c'est-à-dire supérieur au nombre de patients ayant au moins un médicament en plus) puisque, comme nous venons de le détailler dans le Tableau 25, certains ont plus d'un médicament répertorié.



Graphique 43 : Répartition du nombre d'autres médicaments lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe RD, selon leur classe pharmacologique

Sachant qu'aucun patient ne bénéficie de deux médicaments d'une même classe pharmacologique, hormis un seul qui reçoit deux autres antipsychotiques lors de la bithérapie, nous pouvons faire les remarques suivantes :

- Pour les antipsychotiques : avec la bithérapie, le nombre de prescriptions d'antipsychotiques ne diminue pas.
- Pour les antidépresseurs : deux patients en ont un lors de la monothérapie, un seul au cours de la bithérapie.
- Pour les hypnotiques : un seul patient en reçoit un, uniquement lors de la monothérapie.
- Pour les antiépileptiques : le valproate de sodium est prescrit à un enfant présentant une épilepsie séquellaire d'une « prématurité prématurissime » (25 SA).
- Pour les antihistaminiques : leur prescription est stable (un seul patient).
- Pour la classe « Autres » :
 - La desmopressine est prescrite chez deux enfants ayant une énurésie,
 - La somatropine chez un enfant ayant un retard de croissance dans un contexte de syndrome de Prader-Willi.

Dans le groupe RD, 25% des patients (soit 4 sur 16) reçoivent un psychotrope en plus de l'association MPH - RD.

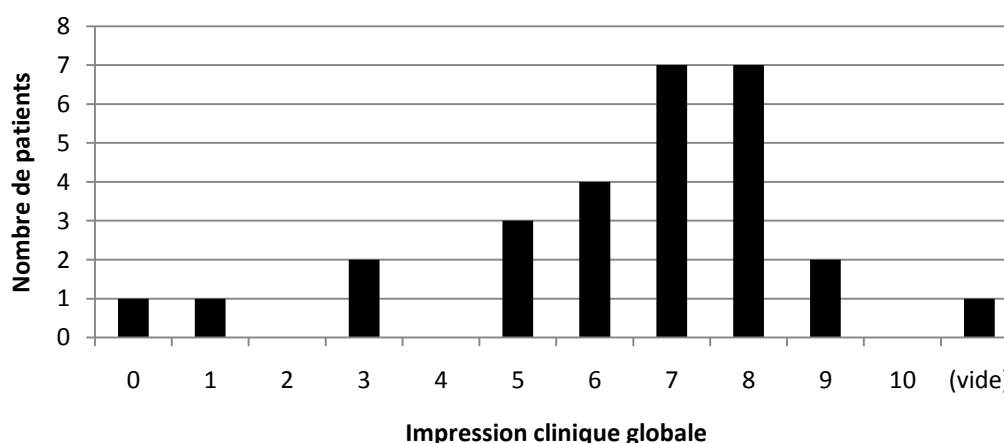
4.8. Impression clinique globale

Que la bithérapie ait été interrompue ou non, le praticien devait donner une note comprise entre 0 et 10, de telle manière que 0 correspondait à « insatisfait » et 10 à « très satisfait ».

	Groupe MPH	Groupe RD
Moyenne	6	7,1
Ecart-type	2,3	1,2
Médiane	7	7
Limite inférieure	0	5
Limite supérieure	9	9

Tableau 26 : Quelques données à propos de l'impression clinique globale (ICG) dans les deux groupes

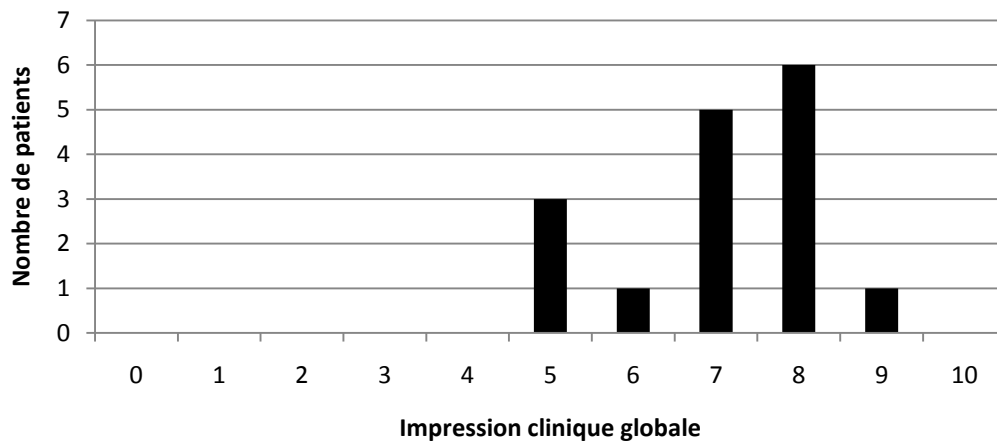
4.8.1. Groupe MPH



Graphique 44 : Répartition de l'impression clinique globale des cliniciens dans le groupe MPH (n=28)

Dans le groupe MPH, **pour la majorité des patients (82,1%), l'ICG est supérieure ou égale à 5.** Cependant, pour 14,3% des patients (soit pour 4 patients), l'ICG est plutôt mauvaise, inférieure ou égale à 3.

4.8.2. Groupe RD



Graphique 45 : Répartition de l'impression clinique globale des cliniciens dans le groupe RD (n=16)

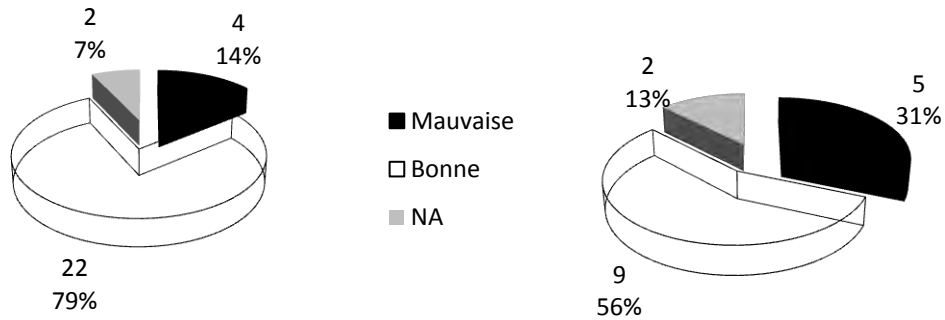
Dans le groupe RD, **l'ICG est toujours supérieure à la moyenne de l'échelle proposée (5/10)**. Les cliniciens sont ainsi plutôt satisfaits de la bithérapie.

Hormis pour quatre patients, pour les 40 autres, les cliniciens donnent à la bithérapie « une note » supérieure à 5/10.

Pour 63,6% des patients, l'ICG est supérieure ou égale à 7, donc satisfaisante, voire très satisfaisante.

4.9. Jugement des parents

4.9.1. Alliance avec les parents



Graphique 46 : Répartition de l'alliance du clinicien avec les parents dans le groupe MPH (n=28)

Graphique 47 : Répartition de l'alliance du clinicien avec les parents dans le groupe RD (n=16)

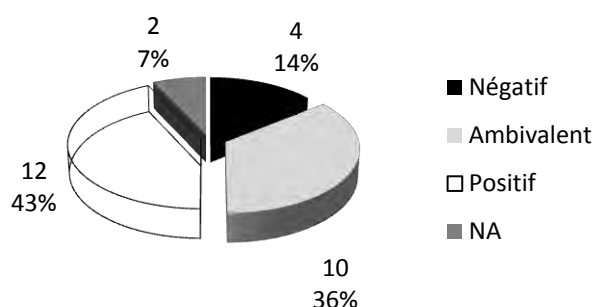
Dans le groupe MPH, pour presque 8 patients sur 10 (79%), l'alliance du thérapeute avec les parents est jugée bonne. Elle est qualifiée de mauvaise pour 14% d'entre eux.

Dans le groupe RD, l'alliance avec les parents est estimée :

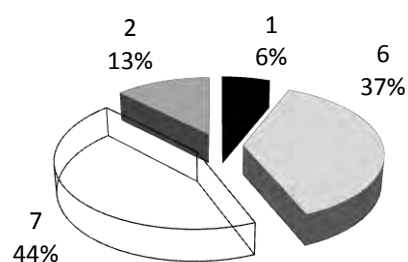
- Bonne pour plus de la moitié des patients (56%),
- Mauvaise pour presque un tiers du groupe RD (31%).

En majorité, l'alliance du thérapeute avec les parents est jugée de bonne qualité, surtout dans le groupe MPH.

4.9.2. Regard des parents sur la bithérapie



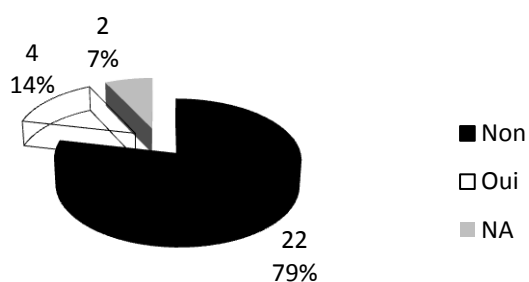
Graphique 48 : Répartition du regard des parents sur la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)



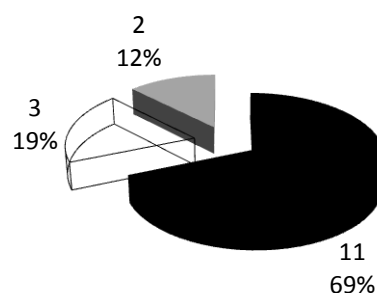
Graphique 49 : Répartition du regard des parents sur la bithérapie dans le groupe RD (n=16)

En grande majorité, dans les deux groupes, **le regard des parents sur l'association médicamenteuse est : soit positif (pour une petite moitié des patients), soit ambivalent (pour un bon tiers).**

4.9.3. Parents demandeurs de la bithérapie



Graphique 50 : Répartition des « parents demandeurs » de la bithérapie dans le groupe MPH (n=28)



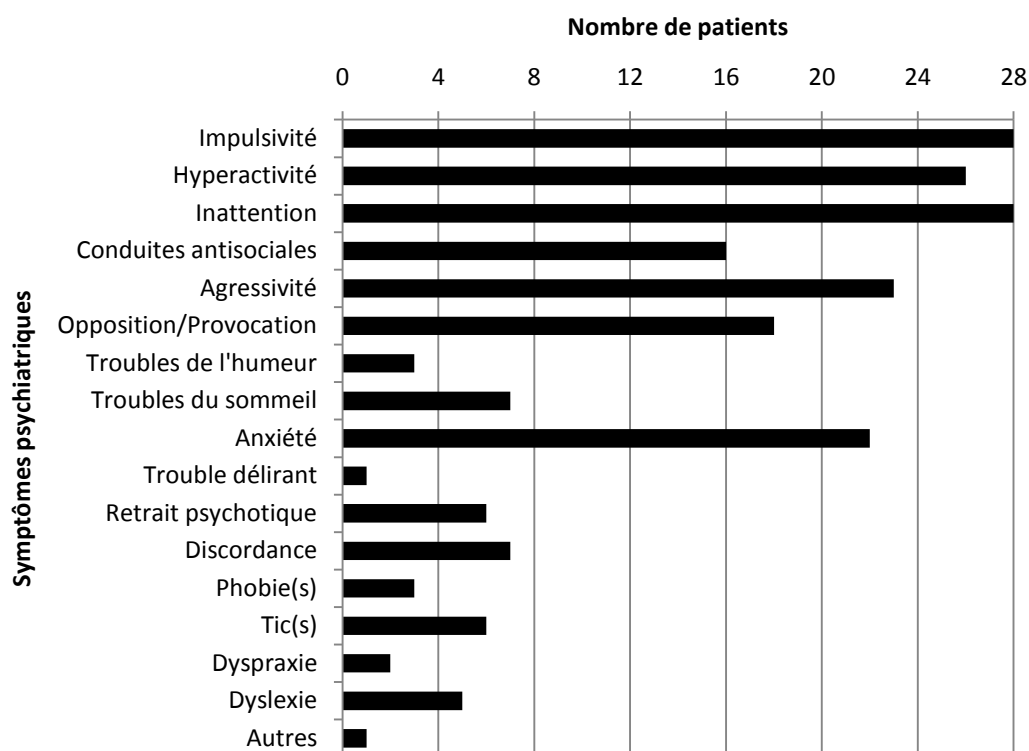
Graphique 51 : Répartition des « parents demandeurs » de la bithérapie dans le groupe RD (n=16)

Dans la plupart des cas, les parents n'ont pas été demandeurs de l'association MPH - RD.

5. Evolution des symptômes psychiatriques : résultats

5.1. Groupe MPH

5.1.1. Avant la monothérapie



Graphique 52 : Nombre de patients avec symptômes psychiatriques dans le groupe MPH avant la monothérapie (n=28)

Avant la monothérapie, **les trois symptômes prédominants sont ceux du TDA/H.**

Plus de la moitié des patients présente également :

- **Les symptômes clés des troubles des conduites (TC),**
- **Et de l'anxiété.**

Un quart des patients présente des troubles du sommeil, un quart également est discordant. Plus de 20% présentent un retrait psychotique, des tics.

Les autres symptômes sont retrouvés tout au plus chez 18% des patients. Le symptôme « Autre » correspond ici à une dyscalculie.

5.1.2. Lors de la monothérapie par MPH

Le Tableau 27 donne l'évolution de chaque symptôme psychiatrique sous MPH seul.

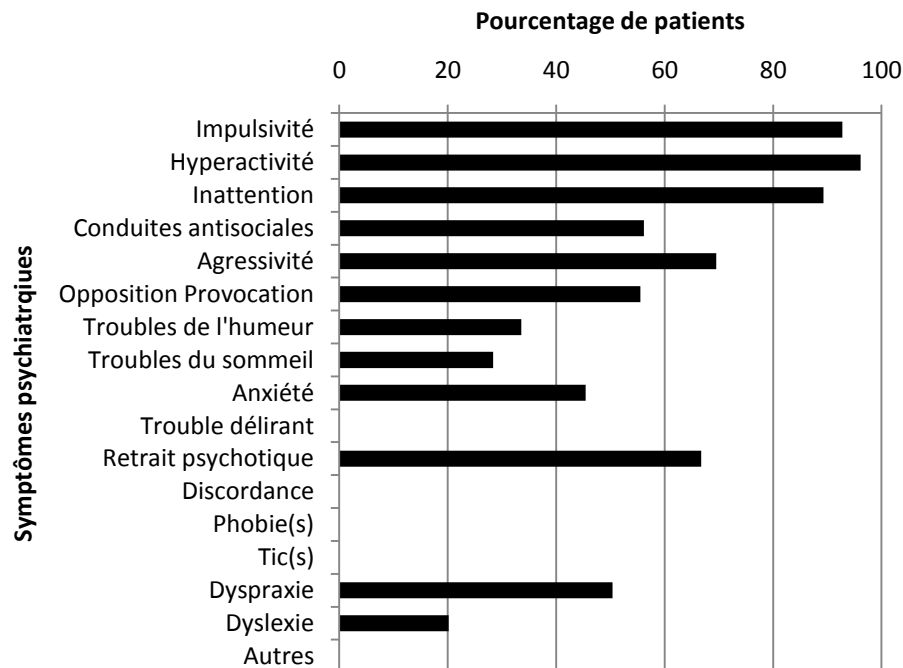
	Régression	Pas d'effet	Aggravation	Apparition	NA	Total
Impulsivité	26	1	1	-	-	28
Hyperactivité	25	1	-	-	2	28
Inattention	25	1	-	-	2	28
Conduites antisociales	9	6	1	-	12	28
Agressivité	16	5	2	-	5	28
Opposition/Provocation	10	7	1	-	10	28
Troubles de l'humeur	1	2	-	-	25	28
Troubles du sommeil	2	4	1	5	16	28
Anxiété	10	11	1	-	6	28
Trouble délirant	-	1	-	-	27	28
Retrait psychotique	4	2	-	-	22	28
Discordance	-	7	-	1	20	28
Phobie(s)	-	3	-	-	25	28
Tic(s)	-	1	4	3	20	28
Dyspraxie	1	1	-	-	26	28
Dyslexie	1	4	-	-	23	28
Autres	-	1	-	-	27	28

Tableau 27 : Evolution des symptômes psychiatriques sous MPH seul

Les valeurs sont données en nombre de patients, « - » équivaut à zéro patient

Les pourcentages de régression pour chaque symptôme psychiatrique sont présentés dans le Graphique 53.

Prenons l'exemple du symptôme « Hyperactivité » : 25 patients sur les 26 qui étaient hyperactifs ont une régression de ce symptôme sous MPH. Le pourcentage de régression de l'hyperactivité est donc de 96,1% ($= 25 \times 100 / 26$).



Graphique 53 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous MPH seul

Régressent pour environ 9 patients sur 10, voire plus les symptômes clés du TDA/H.

Rares sont les patients pour lesquels le MPH n'a pas d'effet sur ces trois symptômes (moins de 4%).

Régressent chez environ la moitié des patients (au maximum, régression pour 70% d'entre eux) : les symptômes clés des TC, l'anxiété, le retrait psychotique et la dyspraxie. Pour ces symptômes, l'effet du MPH se partage entre les faire régresser et n'avoir aucun effet. Dans de rares cas, ils s'aggravent.

Les autres symptômes régressent pour peu de patients, voire pour aucun d'entre eux : troubles de l'humeur, troubles du sommeil, trouble délirant, discordance, phobies, tics et dyslexie. Dans la plupart des cas, le MPH semble n'avoir aucun effet sur eux.

A noter cependant :

- **l'aggravation** (chez un patient) et même **l'apparition** (chez 5 patients, soit un pourcentage d'apparition de 23,8%) **de troubles du sommeil**,
- **l'aggravation de tics** chez 4 patients et **leur apparition** pour 3 patients (soit un pourcentage d'apparition de 13,6%),
- et un cas **d'apparition de discordance** sous MPH (soit un pourcentage d'apparition de 4,8%).

5.1.3. Lors de la bithérapie

Pour tous les symptômes (hormis les troubles du sommeil), le total est égal à 27 patients dans la mesure où, pour un patient, la bithérapie n'est évaluable dans son ensemble : en effet, celle-ci est suspendue au bout de deux jours à l'initiative de la mère du patient, en raison d'aggravation de troubles du sommeil (somnambulisme).

	Régression	Pas d'effet	Aggravation	Apparition	NA	Total
Impulsivité	19	4	-	-	4	27
Hyperactivité	10	6	-	-	11	27
Inattention	10	6	-	-	11	27
Conduites antisociales	14	2	-	-	11	27
Agressivité	17	3	-	-	7	27
Opposition Provocation	13	3	-	-	11	27
Troubles de l'humeur	-	3	-	-	24	27
Troubles du sommeil	9	2	2	-	15	28
Anxiété	17	4	-	-	6	27
Trouble délirant	1	-	-	-	26	27
Retrait psychotique	5	1	-	-	21	27
Discordance	6	1	-	-	20	27
Phobie(s)	1	2	-	-	24	27
Tic(s)	5	2	-	-	20	27
Dyspraxie	-	1	-	-	26	27
Dyslexie	1	3	-	-	23	27
Autres	-	1	-	1	25	27

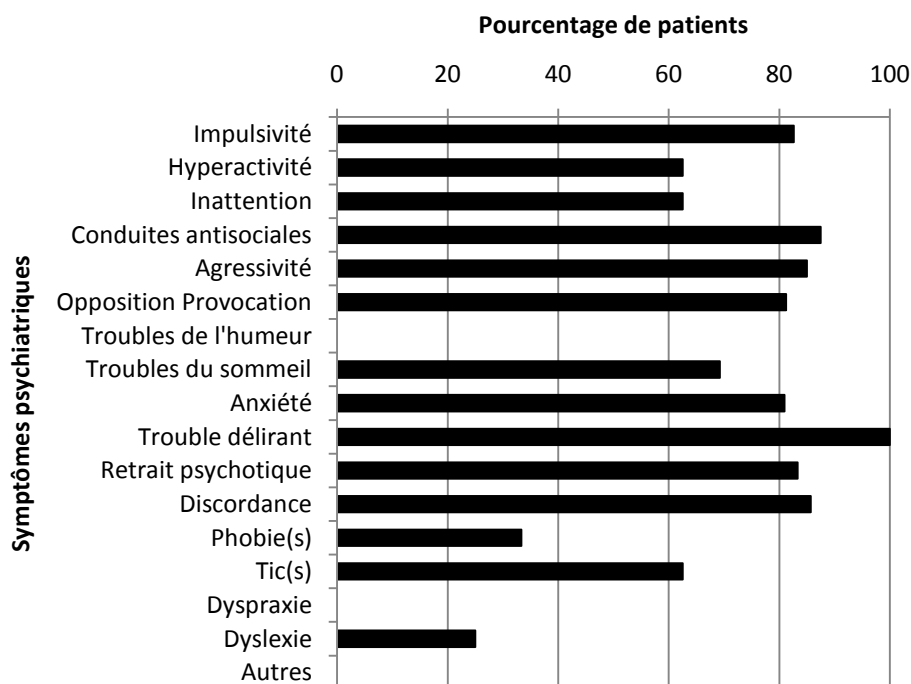
Tableau 28 : Evolution des symptômes psychiatriques sous bithérapie dans le groupe MPH

Les valeurs sont données en nombre de patients, « - » équivaut à zéro patient

Les deux symptômes « Autres » correspondent ici :

- A la dyscalculie, sur laquelle la bithérapie n'a aucun effet,
- A des hallucinations hypnagogiques, apparaissant chez un patient.

Les pourcentages de régression sous bithérapie pour chaque symptôme psychiatrique sont présentés dans le Graphique 54.



Graphique 54 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous bithérapie (groupe MPH)

Nous constatons que la plupart des symptômes régressent chez plus de 60% des patients sous bithérapie : **symptômes du TDA/H et des TC, troubles du sommeil, anxiété, symptômes psychotiques et tics**. Pour une minorité de patients, la bithérapie n'a aucun effet sur ces symptômes. C'est sur l'hyperactivité et l'inattention que la bithérapie a le moins d'effet (37,5% des patients).

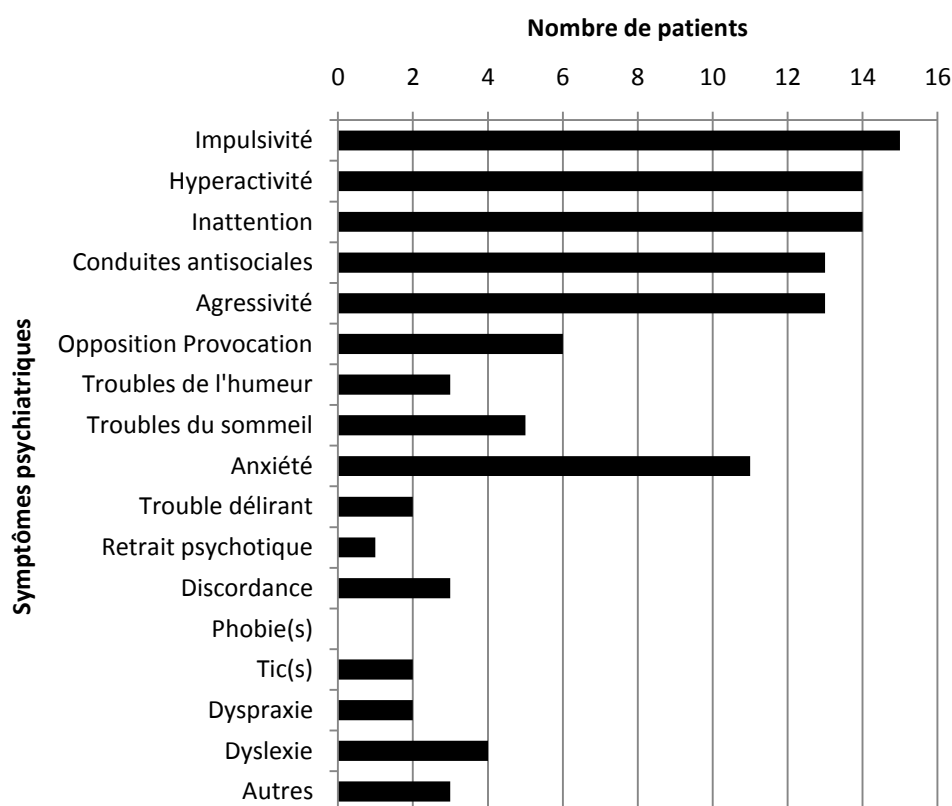
Chez plus de la moitié des patients, la bithérapie n'a pas d'effet sur les symptômes suivants : **troubles de l'humeur, phobies, dyspraxie, dyslexie, dyscalculie** (« Autres »).

Nous retrouvons très peu de cas d'aggravation de symptômes psychiatriques lors de la bithérapie : seulement **des troubles du sommeil** pour deux patients.

De même, quant à l'apparition d'effets secondaires psychiatriques sous bithérapie, nous relevons **des hallucinations hypnagogiques** chez un patient également (soit un pourcentage d'apparition de 3,7%).

5.2. Groupe RD

5.2.1. Avant la monothérapie



Graphique 55 : Nombre de patients avec symptômes psychiatriques dans le groupe RD avant la monothérapie (n=16)

Avant la monothérapie, dans le groupe RD, les symptômes suivants sont présents **chez plus de 80% des patients** : **symptômes du TDA/H, conduites antisociales et agressivité**. **L'anxiété** est présente chez **plus des deux tiers des patients** de ce groupe.

Environ **un tiers des patients** sont **opposants/provocants** ; de même pour **les troubles du sommeil**.

Les symptômes de la lignée psychotique se retrouvent chez quelques patients (entre 6,2 et 18,7%). Les autres symptômes (troubles de l'humeur, tics, dyspraxie, dyslexie) sont présents également chez quelques patients (au maximum, 25% pour la dyslexie).

La catégorie « Autres » est constituée de trois symptômes, présents chez trois patients différents : un retard de langage, un TOC et un TCA (trouble du comportement alimentaire, en l'occurrence ici : une hyperphagie).

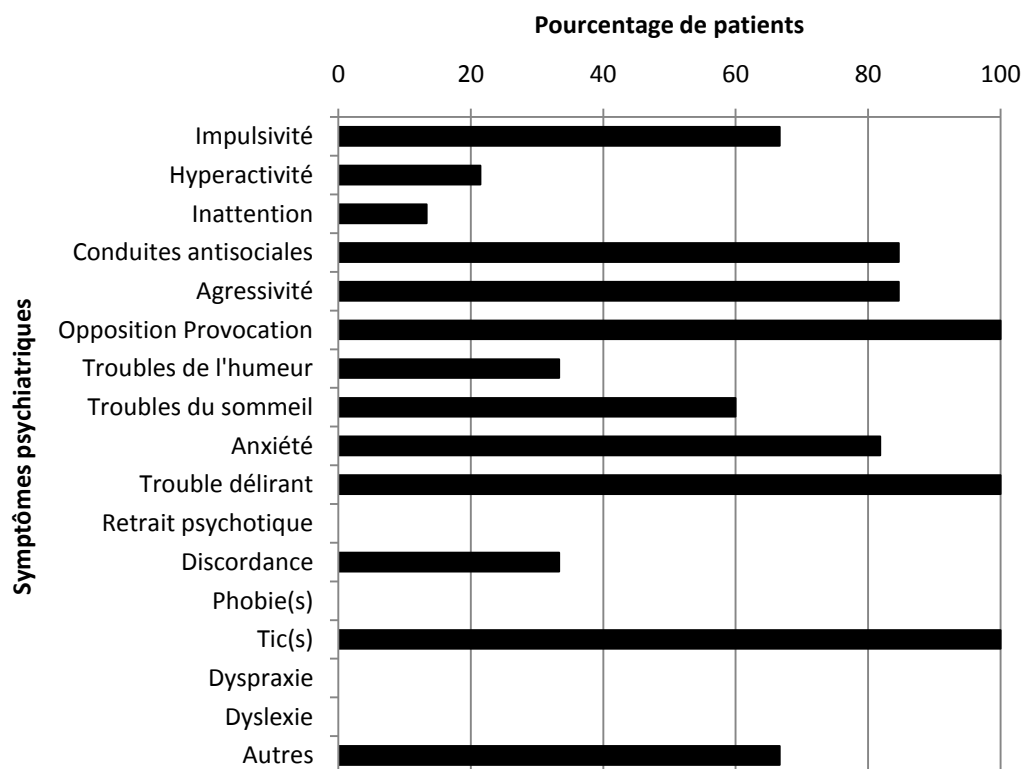
5.2.2. Lors de la monothérapie par RD

	Régression	Pas d'effet	Aggravation	Apparition	NA	Total
Impulsivité	10	5	-	-	1	16
Hyperactivité	3	11	-	-	2	16
Inattention	2	12	-	1	1	16
Conduites antisociales	11	1	1	-	3	16
Agressivité	11	1	1	-	3	16
Opposition Provocation	6	-	-	-	10	16
Troubles de l'humeur	1	2	-	-	13	16
Troubles du sommeil	3	2	-	-	11	16
Anxiété	9	2	-	-	5	16
Trouble délirant	2	-	-	-	14	16
Retrait psychotique	-	1	-	-	15	16
Discordance	1	2	-	-	13	16
Phobie(s)	-	-	-	-	16	16
Tic(s)	2	-	-	-	14	16
Dyspraxie	-	2	-	-	14	16
Dyslexie	-	4	-	-	12	16
Autres	2	1	-	-	13	16

Tableau 29 : Evolution des symptômes psychiatriques sous RD seule

Les valeurs sont données en nombre de patients, « - » équivaut à zéro patient

Sous RD, seul le symptôme « inattention » apparaît. Par conséquent, pour tous les autres symptômes psychiatriques, nous pouvons encore calculer **leur pourcentage de régression**, en fonction du nombre de patients les présentant avant la monothérapie (Graphique 55). Les pourcentages de régression pour chaque symptôme psychiatrique sont présentés dans le Graphique 56.



Graphique 56 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous RD seule

Sous RD seule, **régressent chez plus de 80% de nos patients** : les symptômes des TC, l'anxiété, le trouble déliant et les tics.

Régressent également chez beaucoup de patients (au moins 60%) l'impulsivité et les troubles du sommeil.

Dans la plupart voire dans tous les cas, dans notre échantillon, la RD est sans effet sur : l'hyperactivité, l'inattention, le retrait psychotique, la discordance, les troubles de l'humeur, la dyspraxie et la dyslexie.

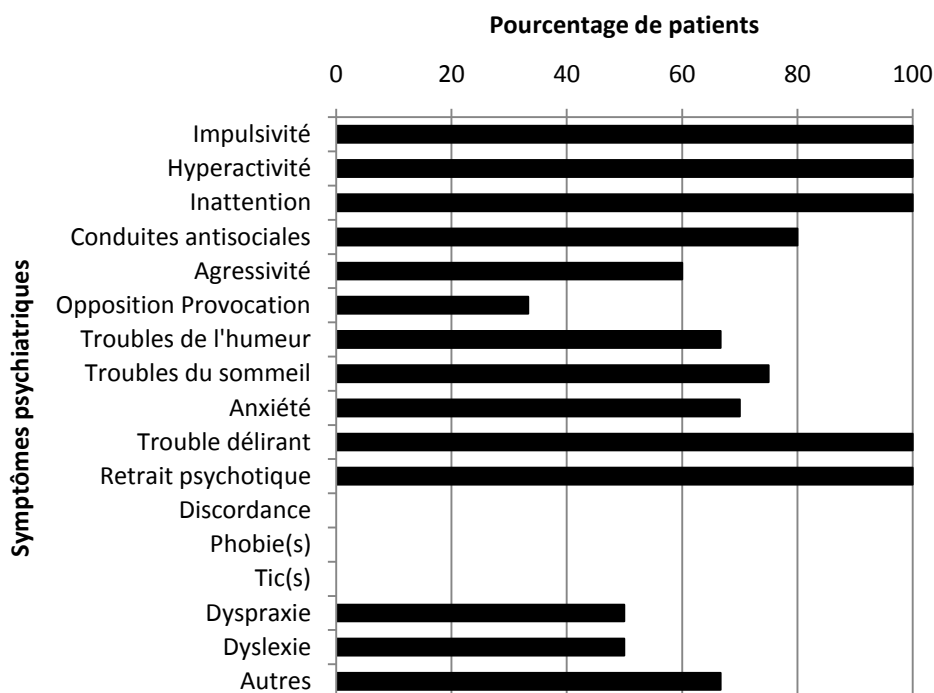
De manière anecdotique, notons ici que la RD est sans effet sur le retard de langage et a aidé à la régression du TOC et de l'hyperphagie (« Autres » symptômes).

5.2.3. Lors de la bithérapie

	Régression	Pas d'effet	Aggravation	Apparition	NA	Total
Impulsivité	15	-	-	-	1	16
Hyperactivité	14	-	-	-	2	16
Inattention	15	-	-	-	1	16
Conduites antisociales	8	2	-	-	6	16
Agressivité	6	4	-	-	6	16
Opposition Provocation	1	2	-	-	13	16
Troubles de l'humeur	2	1	-	-	13	16
Troubles du sommeil	3	1	-	-	12	16
Anxiété	7	3	-	-	6	16
Trouble délirant	1	-	-	-	15	16
Retrait psychotique	1	-	-	-	15	16
Discordance	-	3	-	-	13	16
Phobie(s)	-	-	-	-	16	16
Tic(s)	-	-	1	2	13	16
Dyspraxie	1	1	-	-	14	16
Dyslexie	2	2	-	-	12	16
Autres	2	1	-	-	13	16

Tableau 30 : Evolution des symptômes psychiatriques sous bithérapie dans le groupe RD

Les valeurs sont données en nombre de patients, « - » équivaut à zéro patient



Graphique 57 : Pourcentage de patients dont les symptômes psychiatriques ont régressé sous bithérapie (groupe RD)

De même que dans le groupe MPH, nous constatons que **la plupart des symptômes régressent chez plus de 60% des patients** sous bithérapie : **symptômes du TDA/H, conduites antisociales, agressivité, troubles de l'humeur et du sommeil, anxiété, trouble délirant et retrait psychotique.**

- Parmi ces 10 symptômes, 5 régressent chez tous les patients du groupe RD : il s'agit des symptômes clés du TDA/H et de deux symptômes de la lignée psychotique (trouble délirant et retrait psychotique).
- Pour les 5 autres (trouble des conduites, agressivité, troubles de l'humeur et du sommeil et anxiété), la bithérapie n'a aucun effet sur ces symptômes chez environ 1/3 des patients.

Chez au moins la moitié des patients, la bithérapie n'a pas d'effet sur les symptômes suivants : opposition/provocation, discordance (pas d'effet pour 100% des patients), **dyspraxie et dyslexie.**

Quant aux symptômes qui **s'aggravent ou bien qui apparaissent sous bithérapie**, seuls les **tics** sont à citer (trois patients en tout ; pourcentage d'apparition de 14,3%).

De manière anecdotique, notons ici que la bithérapie est sans effet sur le retard de langage et a aidé à la régression du TOC et de l'hyperphagie (« Autres » symptômes).

Le Tableau 31 résume les idées clés de l'évolution des principaux symptômes psychiatriques pour nos deux groupes de patients (Σp = symptômes ; tb = trouble).

	AVANT MONOTHERAPIE	SOUS MONOTHERAPIE	SOUS BITHERAPIE
Groupe MPH (n=28)	> 90% : Σp du tb hyperkinétique > 50% : Σp du tb des conduites + anxiété Au maximum pour 25% : Σp psychotiques	Σp du tb hyperkinétique : régression pour 9 patients sur 10 Σp du tb des conduites et anxiété : régression chez environ la ½ des patients, pas d'effet pour l'autre ½ Apparition de tb du sommeil (23,8%) Un cas d'apparition de discordance (4,8%) Retrait psychotique : régression pour 2/3, pas d'effet pour 1/3 Tics : aggravation pour 4 patients, apparition pour 3	Σp du tb hyperkinétique et du tb des conduites, Σp psychotiques, tb du sommeil, anxiété et tics : régression pour > 60% des patients Un cas d'apparition d'hallucinations hypnagogiques (3,7%)
Groupe RD (n=16)	> 80% : Σp du tb hyperkinétique, conduites antisociales, agressivité > 2/3 : anxiété 1/3 : opposition/provocation, tb du sommeil Entre 6 et 18% (soit entre 1 et 3 patients) : Σp psychotiques	Σp du tb des conduites, anxiété et tics : régression pour > 80% Impulsivité et tb du sommeil : régression pour > 60% Régression du tb délirant pour les 2 patients Hyperactivité et inattention : pas d'effet dans la plupart des cas	Σp du tb hyperkinétique : régression pour 100% Conduites antisociales, agressivité, tb de l'humeur et du sommeil, anxiété : régression pour 60%, pas d'effet pour 1/3 Tics : aggravation pour un patient, apparition pour 2 autres

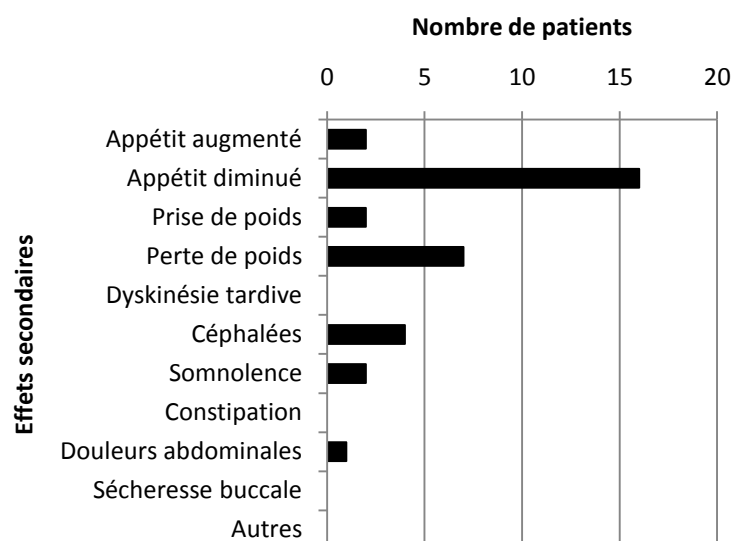
Tableau 31 : Résumé de l'évolution des symptômes psychiatriques dans les deux groupes

(Σp = symptôme ; tb = trouble)

6. Effets secondaires : résultats

6.1. Groupe MPH

6.1.1. Sous MPH seul



Graphique 58 : Nombre de patients ayant des effets secondaires sous MPH seul (n=28)

Le principal effet secondaire sous MPH est **une diminution de l'appétit** retrouvée chez plus de la moitié des patients, avec son corollaire : **la perte de poids** (25% des cas).

Des céphalées sont retrouvées chez 14,3% des patients.

Une augmentation de l'appétit associée à une prise de poids, une somnolence et des douleurs abdominales sont retrouvées seulement chez un ou deux patients.

6.1.2. Sous bithérapie

Le nombre total des patients n'est pas ici de 28, mais de 27 : nous n'avons pas pu évaluer l'évolution des effets secondaires chez le patient pour lequel la bithérapie a été suspendue au bout de deux jours en raison d'aggravation de troubles du sommeil.

	Régression	Pas d'effet	Aggravation	Apparition	NA	Total
Appétit augmenté	-	3	-	8	16	27
Appétit diminué	10	4	-	-	13	27
Prise de poids	-	2	-	7	18	27
Perte de poids	5	2	-	-	20	27
Dyskinésie tardive	-	-	-	1	26	27
Céphalées	-	4	-	1	22	27
Somnolence	-	2	-	1	24	27
Constipation	-	-	-	-	27	27
Douleurs abdominales	-	1	-	1	25	27
Sécheresse buccale	-	-	-	-	27	27
Tachycardie	-	-	-	1	26	27
Enurésie	-	-	-	1	26	27
Courbatures	-	-	-	1	26	27

Tableau 32 : Evolution des effets secondaires sous bithérapie dans le groupe MPH (n=27)

Les valeurs sont données en nombre de patients, « - » équivaut à zéro patient

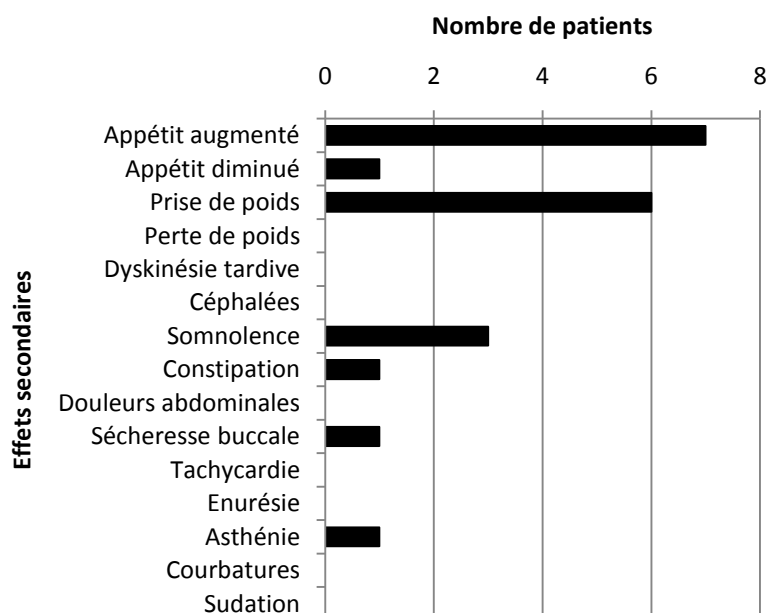
Dans la plupart des cas, la bithérapie est sans effet sur les effets secondaires apparus sous MPH. Elle n'en aggrave aucun.

Exceptions faites pour l'appétit et le poids : sous bithérapie, presque **deux tiers** des patients (10 sur 16) ont **une régression de leur diminution d'appétit** et plus de **70%** ont **une régression de leur perte de poids**. Parallèlement, les **pourcentages d'apparition sous bithérapie de l'augmentation de l'appétit et de la prise de poids** avoisinent les 30% (respectivement 32 et 28%).

Par ailleurs, des effets secondaires absents lors de la monothérapie apparaissent (pourcentage d'apparition : 3,7%) : **dyskinésie tardive, tachycardie, énurésie et courbatures**.

6.2. Groupe RD

6.2.1. Sous RD seule



Graphique 59 : Nombre de patients ayant des effets secondaires sous RD seule (n=16)

Inversement par rapport à la monothérapie par MPH, le principal effet secondaire sous RD est **une augmentation de l'appétit** retrouvée chez presque la moitié des patients, avec son corollaire : **la prise de poids** (37,5% des cas).

Une somnolence est retrouvée chez 18,7% des patients.

Une diminution de l'appétit transitoire, une constipation et une sécheresse buccale sont retrouvées seulement dans 6,2% des cas (soit chez un patient).

L'effet secondaire « Autres » correspond ici à une **asthénie** lors d'une prise biquotidienne de RD, qui disparaît ensuite lors d'une délivrance quotidienne unique, le soir.

6.2.2. Sous bithérapie

	Régression	Pas d'effet	Aggravation	Apparition	NA	Total
Appétit augmenté	4	2	1	-	9	16
Appétit diminué	-	-	-	4	12	16
Prise de poids	3	2	1	-	10	16
Perte de poids	-	-	-	3	13	16
Dyskinésie tardive	-	-	-	-	16	16
Céphalées	-	-	-	2	14	16
Somnolence	-	-	1	1	14	16
Constipation	1	-	-	-	15	16
Douleurs abdominales	-	-	-	-	16	16
Sécheresse buccale	1	-	-	-	15	16
Tachycardie	-	-	-	2	14	16
Asthénie	-	-	-	1	15	16
Sudation	-	-	-	1	15	16

Tableau 33: Evolution des effets secondaires sous bithérapie dans le groupe RD

Les valeurs sont données en nombre de patients, « - » équivaut à zéro patient

Pour **l'augmentation de l'appétit et la prise de poids**, différentes évolutions sont constatées lors de l'ajout de MPH :

- Régression dans plus de la moitié des cas,
- Pas d'effet dans environ 30% des cas,
- Et aggravation dans environ 15% des cas.

En revanche, **le pourcentage de survenue d'une diminution de l'appétit est de 25%**, celui d'**une perte de poids de 18,7%** (pourcentages d'apparition).

Nous pouvons également noter l'aggravation d'une **somnolence** chez un patient, l'apparition chez un autre.

Par ailleurs, des effets secondaires absents lors de la monothérapie apparaissent : **tachycardie et céphalées** (pourcentage d'apparition : 12,5%), **et sudation** (pourcentage d'apparition : 6,2%).

Le Tableau 34 résume les idées clés au sujet des effets secondaires pour nos deux groupes de patients.

	SOUS MONOTHERAPIE	SOUS BITHÉRAPIE
Groupe MPH (n=28)	Diminution de l'appétit : > ½ Perte de poids : 25% Céphalées : 14,3%	Régression chez environ 70% des patients de la diminution de l'appétit et de la perte de poids Augmentation de l'appétit et prise de poids : pourcentage d'apparition 30% Céphalées : pas d'effet Dyskinésie tardive Tachycardie Enurésie Courbatures } pourcentage d'apparition 3,7%
Groupe RD (n=16)	Augmentation de l'appétit : ½ Prise de poids : 37,5% Somnolence : 18,7%	Régression chez la ½ des patients de l'augmentation de l'appétit et de la prise de poids Diminution de l'appétit et perte de poids : pourcentage d'apparition ≈ 20% Tachycardie Céphalées } pourcentage d'apparition 12,5% Somnolence Sudation } pourcentage d'apparition 6,2%

Tableau 34 : Résumé des effets secondaires

Pour les effets secondaires lors de la bithérapie apparus dans les deux groupes, nous pouvons calculer leur pourcentage d'apparition sur le total de notre échantillon (n=44) :

- Tachycardie : 6,8%
- Dyskinésie tardive : 2,3%.

3^{ème} partie :

DISCUSSION

1. Utilisation du méthylphénidate et de la rispéridone en pédopsychiatrie

1.1. Méthylphénidate

Synthétisé en 1944 en Suisse (Bâle), par le Docteur Panizzon, le méthylphénidate (MPH) a été mis sur le marché en Suisse dès 1954. En France, cette molécule a obtenu son AMM le 31 juillet 1995, AMM confirmée en 1998 (14). C'est actuellement le seul psychostimulant pédiatrique disponible dans les officines françaises.

1.1.1. Principale indication du méthylphénidate : le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDA/H)

➤ Efficacité du méthylphénidate sur les symptômes clés du TDA/H

L'efficacité des psychostimulants, et en particulier du MPH, sur les symptômes du TDA/H n'est plus à démontrer : en effet, plus de 170 études contrôlées explicitent clairement l'efficacité du MPH sur la triade symptomatique du TDA/H (hyperactivité, inattention et impulsivité) chez l'enfant et l'adolescent (14).

Parmi ces études, citons celle de Spencer et coll. ayant réalisé une méta-analyse de 161 études contrôlées contre placebo, portant sur des populations allant de l'âge de la maternelle à l'âge adulte (122) : elle conclut à une **amélioration des symptômes du TDA/H chez 75 à 95% des 5899 patients traités par psychostimulants**, contre 4 à 30% avec le placebo.

A la fin des années 1990, une large étude américaine, appelée **MTA**⁵, a été réalisée par le *National Institute of Mental Health (NIMH)* chez 597 enfants de sept à dix ans souffrant du TDA/H et a ensuite fait l'objet de plus de 70 publications (1). Ces enfants ont été répartis au hasard en quatre groupes :

- Le premier (Med) recevait un psychostimulant, principalement du MPH ;
- Le deuxième (Beh) bénéficiait d'une thérapie comportementale seule ;
- Le troisième (Comb) recevait MPH et thérapie comportementale ;
- Enfin, le groupe témoin (CC), était adressé à des médecins généralistes sans consigne spécifique ni obligation de suivi (traitement « communautaire ») (62)(81).

⁵ **MTA** : **M**ultimodal **T**reatment Study of **A**ttention-**d**eficit/**h**yperactivity **d**isorder (**ADHD**)

A l'issue des 14 mois de traitement, l'amélioration des symptômes du TDA/H était plus importante pour les enfants des groupes Med et Comb que pour les deux autres. De plus, il n'y avait pas de différence entre ces deux groupes. **Cette étude concluait à la supériorité du traitement par psychostimulants et à sa bonne tolérance.**

➤ **Efficacité du méthylphénidate sur d'autres symptômes du TDA/H**

Dans son article portant sur *La prescription actuelle du méthylphénidate*, Le Heuzey rapporte que les psychostimulants ont démontré leur efficacité sur **le fonctionnement cognitif et les performances scolaires** des sujets traités (81). Cette amélioration est évaluée grâce aux tests de vigilance, de temps de réaction et de mémoire à court terme.

Le MPH améliore également **le fonctionnement social de l'enfant**, ainsi que **les interactions parents-enfant et au sein de la fratrie** (14).

➤ **Qu'en est-il de l'efficacité du MPH à long terme ?**

A long terme, l'efficacité semble maintenue sur plusieurs années, lorsque le traitement est bien adapté au développement staturo-pondéral et à la tolérance individuelle.

Certains auteurs viennent cependant **nuancer l'efficacité du MPH** au fur et à mesure des années.

D'une part, Bursztejn souligne que l'efficacité à long terme des psychostimulants utilisés seuls, évaluée en termes de réussite scolaire ou d'intégration sociale, est bien moins évidente que leur effet à court terme (23).

D'autre part, afin d'apprécier les conséquences du traitement sur ses risque à long terme, l'étude *MTA* a suivi la même cohorte d'enfants jusqu'à l'adolescence : à 24 mois, le bénéfice thérapeutique des groupes Med et Comb reste supérieur à celui des autres groupes, mais l'écart entre les groupes s'est réduit de moitié. L'évolution souligne que le pronostic du TDA/H est davantage lié aux conditions sociodémographiques et aux particularités sémiologiques qu'à la qualité de la réponse thérapeutique initiale (81).

Le MPH constitue le traitement pharmacologique de première intention dans le TDA/H, il en est d'ailleurs l'indication principale.

1.1.2. Méthylphénidate et TDA/H comorbides

À l'origine de la plupart des travaux initiés depuis le début des années 1990 dans le domaine des comorbidités associées au TDA/H, l'équipe de Biederman et coll. (école de médecine de Harvard) note que **le TDA/H est un des rares troubles qui n'apparaissent presque jamais sous une forme pure, c'est-à-dire sans comorbidités : moins de 10% des cas observés sont des formes pures (17).**

Ainsi, le TDA/H est très souvent associé à d'autres troubles, qui peuvent être plus invalidants que le TDA/H lui-même : les enfants atteints de TDA/H peuvent présenter un tableau complexe de difficultés associées (62). Parmi les comorbidités retrouvées de façon certaine dans la littérature, sont rapportés : **les troubles externalisés (TOP⁶ et TC⁷), les troubles internalisés (anxiété et dépression) et les troubles des apprentissages.**

Selon le DSM-IV, 44% des enfants présentant un TDA/H risquent de présenter un autre trouble, 32% risquent d'en présenter deux et 11% risquent d'en présenter trois (10)(83). **Les sous-types cliniques du TDA/H, tels qu'ils ont individualisés dans le DSM-IV, auraient une influence sur la nature des comorbidités (62)(88)(127) :**

- Lorsque le versant hyperactivité/impulsivité domine, le TDAH est fréquemment associé aux autres troubles externalisés (TC et TOP) ;
- En revanche, lorsque l'inattention est prépondérante, le TDA (sans H) s'accompagne souvent de troubles internalisés (anxiété et dépression).

Il est nécessaire de prendre en compte les troubles associés au TDA/H, car d'une part, ils influencent **le pronostic à long terme** du patient (127) et d'autre part, ils peuvent **modifier la réponse au traitement psychostimulant** (14).

Dans les paragraphes suivants, nous allons nous pencher sur l'épidémiologie des principales comorbidités du TDA/H, ainsi que sur l'efficacité du MPH à leur sujet.

⁶ TOP : Trouble Oppositionnel avec Provocation

⁷ TC : Trouble des Conduites

1.1.2.1. TDA/H, Trouble des Conduites (TC) et Trouble Oppositionnel avec Provocation (TOP)

1.1.2.1.1. Epidémiologie

La comorbidité des autres troubles externalisés avec le TDA/H est sévère, de l'ordre de 40 à 90% selon les auteurs (61)(83)(88), le TOP étant classiquement plus fréquent que le TC (52).

Les deux entités sont bien distinctes et partagent peu de symptômes. Il faut cependant noter que les meilleurs prédicteurs précoces du risque d'évolution du TDA/H vers un TC sont l'agressivité, et dans une moindre mesure, la persistance de symptômes d'hyperactivité à l'adolescence (61).

De plus, le risque d'association au TC et au TOP est d'autant plus majoré que le TDA/H est apparu précocement au cours du développement (52).

Cliniquement, l'association TDA/H-TC ou TOP se traduit par une symptomatologie plus sévère, des difficultés relationnelles plus importantes et des déficits développementaux plus fréquents que chez les enfants présentant un TDA/H isolé.

1.1.2.1.2. Méthylphénidate et troubles externalisés

Aucun traitement n'est actuellement officiellement indiqué dans le trouble des conduites par l'agence du médicament. Ainsi, aucune molécule n'a d'AMM dans cette indication, tant à l'âge adulte que chez les mineurs, **exception faite des troubles du comportement associés au retard mental**, pour lesquels la RD est autorisée à partir de cinq ans (45)(102) ...

Cependant, **l'association fréquente du TC au TDA/H a justifié les essais de psychostimulants dans le TC.** Sept études contrôlées (195 sujets) ont été réalisées à ce jour avec le MPH dans le TC : parmi elles, six ont porté exclusivement sur des sujets présentant un TDA/H comorbide d'une composante agressive et/ou antisociale, intégrée ou non dans un diagnostic DSM de TC et/ou de TOP. Le Heuzey rapporte également l'atténuation de l'opposition et de l'agressivité sous MPH (81).

Toutes ces études ont rapporté une supériorité du MPH par rapport au placebo dans le TC comorbide d'un TDA/H, avec notamment une diminution des manifestations d'agressivité (14)(102).

La tolérance au traitement était globalement bonne (possibilité de diminution de l'appétit et de retard d'endormissement).

Parmi ces sept études, celle de Flein et coll., incluant aussi un sous-groupe d'enfants avec un **TC isolé** (un tiers) traités par MPH, a rapporté **une diminution des comportements antisociaux, en particulier de l'agressivité (78).**

La principale hypothèse de cette action conjointe du MPH dans le TDA/H et le TC serait une action par le biais d'une diminution de l'impulsivité, trait présent dans les deux troubles.

Cependant, il semble que le risque d'addiction dans cette population, surtout à l'adolescence, limite l'utilisation de ce psychostimulant dans cette indication. De plus, des chercheurs et cliniciens européens, israéliens et américains se sont réunis sous l'égide du canadien Kutcher pour formuler leurs recommandations sur le traitement du TDA/H comorbide d'un TC : **associées au traitement psychostimulant, les mesures psychoéducatives** prennent une place importante dans la prise en charge (80).

1.1.2.2. TDA/H et troubles internalisés

1.1.2.2.1. Epidémiologie

Les proportions de troubles anxieux et de troubles de l'humeur sont très variables d'une étude à l'autre, allant respectivement de 10 à 40% et de 15 à 75%, avec une moyenne de 25% (83).

Anxiété et dépression peuvent passer inaperçues car masquées par l'agitation, les troubles attentionnels, les difficultés scolaires... L'anxiété majore le handicap de l'enfant, tout en atténuant son apparence hyperactive, accentuant ainsi davantage la détresse de l'enfant (82). Sur le plan développemental, les troubles dépressifs surviennent en général secondairement au TDA/H (52).

1.1.2.2.2. Méthylphénidate et troubles internalisés

➤ Troubles anxieux

Une anxiété marquée est mentionnée officiellement comme une contre-indication au traitement psychostimulant (14)(132).

Concernant les troubles anxieux, Le Heuzey note que, bien qu'initialement contradictoires, **les dernières études penchent pour une même efficacité du MPH et des effets indésirables équivalents chez les enfants souffrant du TDA/H avec ou sans trouble anxieux** (81).

De plus, lorsque cette anxiété est aggravée par les conséquences néfastes du TDA/H, elle peut être **atténuée indirectement** quand le TDA/H devient lui-même moins invalidant (65).

➤ Troubles dépressifs

Les effets potentiellement dépressogènes du MPH pourraient aggraver la symptomatologie dépressive ou induire une **dysphorie chez certains enfants vulnérables** (14). Inversement, la coexistence d'un trouble dépressif diminuerait l'efficacité de la réponse au psychostimulant (52)(83).

Cependant, de même que pour les troubles anxieux, les accès fréquents de démoralisation chez les enfants avec un TDA/H vont disparaître s'ils sont secondaires aux difficultés induites par ce syndrome, et si le traitement par MPH s'avère efficace (65).

Notons cependant que devant la coexistence d'un TDA/H et d'un **épisode dépressif majeur**, ce dernier doit être **traité en priorité** si les symptômes thymiques sont sévères (14).

1.1.2.3. *TDA/H et troubles des apprentissages*

1.1.2.3.1. Epidémiologie

Les troubles des apprentissages (ou troubles spécifiques du développement des acquisitions scolaires selon la CIM-10) **sont probablement les troubles associés parmi les plus fréquents dans le TDA/H.**

La prévalence retrouvée dans la littérature est très variable, allant de 10 à 92% (61)(88) ; Bursztejn rapporte **la fréquence moyenne de 50%** (23), alors qu'en population générale, leur prévalence n'est que de 2 à 5% (52).

Ces troubles de apprentissages ne sont pas en rapport avec un retard mental ou un handicap sensoriel, ni en rapport avec des facteurs sociaux ou des troubles émotionnels (ou du moins ceux-ci ne sont pas au premier plan). Ils portent aussi bien sur des problèmes d'expression orale, d'expression écrite que d'orthographe ou de mathématiques et vont d'un simple retard à une « dys... » (dysphasie, dyslexie, dysorthographe...), ce qui explique les disparités de fréquence entre les études (82).

Par ailleurs, cette disparité tient aussi à la nature complexe des liens unissant le TDA/H aux difficultés d'apprentissage : les travaux issus des études d'agrégation familiale plaident pour une transmission génétique distincte et séparée des deux troubles ; d'autres auteurs, en revanche, soulignent la dépendance étroite des difficultés d'apprentissage au déficit d'attention et à l'impulsivité présentés initialement par les enfants TDA/H (52).

Leur présence impose un bilan orthophonique approfondi (88), majore le risque de retard scolaire et aggrave le pronostic de l'hyperactivité (52).

1.1.2.3.2. Méthylphénidate et troubles des apprentissages

A long terme, les enfants souffrant du TDA/H présentent un risque accru d'échec scolaire. La prescription de MPH diminue-t-elle ce risque ?

Le traitement par psychostimulants diminue significativement le risque de redoublement, mais n'améliore pas les performances des enfants lors d'un test de lecture à 13 ans, et **ne diminue pas le risque de sortie prématurée du système scolaire** (62).

De plus, les résultats de l'étude *MTA* montrent qu'à l'issue des 14 mois, le traitement par psychostimulant n'a **aucune incidence sur les performances scolaires**.

1.1.2.4. TDA/H et tics

1.1.2.4.1. Epidémiologie

La présence de tics chez un enfant souffrant d'un TDA/H est courante : plus d'un enfant hyperactif sur deux aurait des antécédents personnels ou familiaux de tics (52). Selon Marcelli, les tics traduisent la facilité de certains enfants à exprimer leurs affects, conflits et tensions psychiques par une motricité débordante (88).

Les manifestations cliniques comportent généralement des tics chroniques, moteurs ou vocaux, isolés ; parfois, il s'agit de tics plus complexes, s'intégrant dans le cadre d'un **syndrome de Gilles de la Tourette**.

L'évolution clinique du TDA/H et des tics semble distincte, même si généralement, les tics surviennent postérieurement aux premiers symptômes du TDA/H (52).

1.1.2.4.2. Tics et méthylphénidate

Les données à ce sujet sont **contradictoires** et l'utilisation de MPH chez des patients souffrant d'un syndrome de Gilles de la Tourette ou de tics chroniques suscite de nombreux débats.

Selon Le Heuzey, les psychostimulants ne semblent pas associés à une augmentation significative de la survenue de tics ou à une exacerbation de tics préexistants (81) ; à faible posologie, ils entraîneraient parfois même une diminution de leur fréquence (27)(55).

Toutefois, *le Vidal®* les rapporte à une fréquence « *très rare* », soit inférieure à 0,01%, dans les effets indésirables : « *tics ou exacerbation de la symptomatologie chez les patients déjà atteints de tics et du syndrome de Gilles de la Tourette* » (132). Cette apparition ou exacerbation est rapportée par d'autres auteurs (14).

Retenons que la présence de tics n'est pas une contre-indication absolue à la prescription de MPH, mais qu'il est nécessaire d'informer les parents de ce faible risque de survenue. **Si les tics s'aggravent nettement sous psychostimulants, la diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement seront discutés** (14).

1.1.2.5. TDA/H et autres comorbidités

Comme comorbidités associées au TDA/H, en population clinique, on retrouve également (83)(88) :

- L'énurésie primaire nocturne,
- Des troubles somatiques,
- Des troubles du sommeil, qu'il est important de repérer afin de ne pas systématiquement les attribuer au MPH,
- Des retards de la coordination motrice,
- Des troubles bipolaires : l'association TDA/H-trouble bipolaire est difficile à évaluer, d'autant plus qu'il existe une superposition d'un certain nombre de symptômes dans les deux tableaux cliniques. Cette question est actuellement soulevée (29).

1.1.2.6. Profils de TDA/H et réponse thérapeutique

Dans la littérature, sont retrouvés **des « profils » de TDA/H**, conditionnant des réponses thérapeutiques différentes (23). C'est ainsi que Jensen et coll. ont recueilli chez 579 enfants de sept à dix enfants les profils suivants (74) :

- TDA/H « purs » : les facteurs neurobiologiques (impliquant des troubles authentiques de la régulation des processus d'attention) et génétiques jouent probablement un rôle prédominant ;
- TDA/H avec troubles internalisés, essentiellement des troubles anxieux,
- TDA/H avec d'autres troubles externalisés (TC ou TOP),
- TDA/H avec troubles anxieux et TC ou TOP.

Selon Jensen et coll., **ces profils cliniques conditionnent des réponses différenciées aux traitements** (74) :

- Les enfants avec TDA/H et troubles anxieux seulement répondraient aussi bien au traitement comportemental de l'étude *MTA* qu'aux psychostimulants,
- Les enfants avec un TDA/H pur ou un TDA/H comorbide d'un TC ou d'un TOP répondent mieux aux psychostimulants (avec ou sans psychothérapie comportementale),
- Et les enfants TDA/H avec troubles anxieux et TC (ou TOP) répondent mieux au traitement combiné (médicamenteux et comportemental).

1.1.3. Autres utilisations du méthylphénidate

1.1.3.1. Narcolepsie

La deuxième indication officielle du MPH notifiée dans *le Vidal*® est **la narcolepsie** (avec ou sans cataplexie), en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de six ans (132). Nous ne nous étendrons pas davantage sur la question, puisque trop éloigné de notre sujet de thèse.

Attardons nous maintenant sur les données de la littérature au sujet **de l'utilisation du MPH dans les Troubles Envahissants du Développement (TED)**, bien que ceux-ci ne constituent pas une indication officielle de la prescription de ce psychostimulant.

1.1.3.2. Trouble Envahissant du Développement, TDA/H et méthylphénidate

1.1.3.2.1. Place des symptômes types TDA/H dans les TED

Longtemps, le TDA/H a été un critère d'exclusion dans les troubles envahissants du développement (TED). D'ailleurs, pour les classifications internationale (104) et américaine (10) actuelles, l'existence d'un TED exclut encore la possibilité d'un TDA/H...

Cependant, **des chevauchements importants symptomatiques se retrouvent entre ces deux entités diagnostiques** :

- Goldstein note la présence fréquente de symptômes d'agitation motrice, d'inattention et d'impulsivité dans les TED (60) ;
- Inversement, des difficultés d'interaction sociale sont souvent retrouvées dans le TDA/H.

Concernant **la prévalence du TDA/H dans les troubles autistiques**, elle est retrouvée chez **31%** des 109 enfants et adolescents TED de l'étude de Leyfer (85), et chez **28%** des 112 enfants TED de l'étude de Simonoff (121).

Cette fréquence de l'association TED-TDA/H est rapportée par d'autres auteurs, tels que Ghaziuddin, ayant notamment publié un article dans *le Bulletin scientifique de l'arapi* (Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations) : **les**

troubles du comportement, tels que le TDA/H, seraient parmi les comorbidités les plus fréquemment associées à l'autisme (58).

Cette cooccurrence pourrait être partiellement liée à la difficulté des enfants autistes à traiter l'information. La prévalence du TDA/H chez les autistes serait sous-évaluée, en raison des difficultés du diagnostic, surtout chez ceux qui ont en plus un retard mental (58).

Purper-Ouakil et coll. notent que **le statut nosographique des symptômes types TDA/H dans les TED n'est pas bien défini (105)**. Quant à l'équipe de Reiersen et coll., elle suggère que **l'exclusion d'un TED pour poser le diagnostic de TDA/H devrait être révisée dans la prochaine version du DSM (108)(109)** : des discussions sont actuellement en cours...

Il est indiscutable que des symptômes de type TDA/H (hyperactivité, inattention et impulsivité) se retrouvent parfois chez des enfants souffrant d'un TED. Outre la question nosographique de la place du TDA/H dans les TED, les enjeux sont également thérapeutiques.

Dans le paragraphe suivant, nous allons étudier les données de la littérature concernant l'utilisation du MPH dans les TED, qui, jusqu'à encore récemment, était plutôt considéré comme inefficace dans cette population.

1.1.3.2.2. Données de la littérature au sujet de l'utilisation du méthylphénidate dans des populations d'enfants souffrant de TED

➤ Quintana et coll., 1995 (106)

Cette équipe mène **le premier essai contrôlé randomisé** étudiant l'effet du MPH dans une population de dix enfants autistes : elle rapporte **une diminution de l'hyperactivité, des troubles de l'attention et de l'impulsivité associés à l'autisme (84)(101)(106)**.

Par la suite, des études ouvertes (42), des études rétrospectives (114)(126), mais également des essais contrôlés randomisés (12)(68)(103), ont confirmé **l'amélioration des symptômes de type TDA/H dans des populations d'enfants souffrant d'un TED**. Parfois était même notée une régression des manifestations d'opposition et d'agressivité (103)(114).

Toutefois, à plusieurs reprises était rapportée une susceptibilité particulière aux effets secondaires (12)(68)(84)(101)(126).

Nous allons seulement détailler l'essai contrôlé randomisé réalisé sur le plus grand échantillon ((12) : 72 patients), ainsi qu'une étude rétrospective récente, retrouvant des résultats différents de toutes les études sus-citées (126).

➤ **Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism, 2005** (12)

Cette étude menée en double aveugle, randomisée, compare l'efficacité du MPH chez 72 enfants atteints de TED avec hyperactivité, versus placebo : le MPH montre une efficacité supérieure au placebo chez ces enfants pour les symptômes suivants : inattention, hyperactivité et impulsivité.

Toutefois, la taille de l'effet thérapeutique⁸ est moindre que ce que l'on observe chez les enfants souffrant d'un TDA/H typique (entre 0,2 et 0,54 en fonction de la dose), et le nombre de sujets répondeurs est plus faible (environ 50% de répondeurs dans le groupe d'enfants autistes avec hyperactivité, contre 70 à 80% pour les enfants souffrant d'un TDA/H typique).

Par ailleurs, dans cette étude, le MPH n'améliore pas l'irritabilité, le retrait psychotique, les stéréotypies et le discours discordant.

Les effets secondaires sont plus fréquents dans cette population, puisqu'on constate 18% de sorties d'étude en raison d'effets indésirables, contre seulement 1,4% de sorties d'étude dans l'étude *MTA* (1). Voici les effets indésirables les plus fréquemment rapportés :

- Irritabilité, symptôme au contraire amélioré chez les enfants non autistes souffrant du TDA/H (étude *MTA*),
- Diminution de l'appétit,
- Difficultés d'endormissement,
- Et crises de colère.

⁸ La taille de l'effet thérapeutique (ou *effect size* : ε) mesure la différence relative entre une molécule -ici le MPH - et le placebo. Elle peut être : minime ($< 0,2$), modérée ($0,2 \leq \varepsilon \leq 0,4$), ou forte ($> 0,4$) (88).

➤ Stigler et coll., 2004 (126)

Réalisée rétrospectivement chez 274 enfants autistes, cette étude a pour but d'évaluer le traitement par psychostimulants dans cette population. Contrairement aux études précédentes, elle conclut à l'absence d'efficacité du MPH sur l'hyperactivité et l'inattention.

En revanche, elle retrouve également une faible tolérance des psychostimulants chez la majorité des enfants avec un TED (agitation, dysphorie, irritabilité, perte de poids).

A noter qu'il n'y a pas de placebo pour comparer et que certains enfants avaient d'autres psychotropes : quelles thérapeutiques ont eu un effet ou, au contraire, aucun effet (sans parler des interactions...) ? La réponse est difficile à dire.

Par ailleurs, la réponse thérapeutique diffère en fonction du sous-type de TED : elle est quatre fois meilleure en cas de syndrome d'Asperger par rapport à un autisme typique et presque trois fois meilleure comparée à un TED non spécifié. De même, l'agitation en tant qu'effet indésirable est plus fréquente chez les enfants souffrant d'un autisme typique ou d'un TED non spécifié.

En résumé, **la plupart des études s'accorde pour dire que le MPH est efficace dans les symptômes du TDA/H chez les enfants atteints de TED.** Toutefois, dans cette population, **la tolérance médicamenteuse est plus faible en raison d'une susceptibilité particulière aux effets secondaires.**

Après avoir détaillé l'utilisation du méthylphénidate dans la littérature, examinons maintenant celle retrouvée dans notre étude.

1.1.4. Utilisation du méthylphénidate en monothérapie dans notre étude

1.1.4.1. Approche catégorielle : diagnostics posés

Faisons le lien entre les diagnostics posés dans le groupe MPH lors de la monothérapie et les indications de MPH retrouvées dans la littérature.

1.1.4.1.1. TDA/H

Sous MPH seul, nous avons vu que 90% des patients présentaient un diagnostic de TDA/H, sous forme « pure » (un tiers d'entre eux) ou comorbide.

Ce résultat n'est pas étonnant puisque le TDA/H est l'indication principale de prescription du MPH.

1.1.4.1.2. TDA/H comorbides

Dans notre étude, nous retrouvons un TDA/H comorbide chez plus des deux tiers des patients de l'ensemble du groupe MPH. Pour mémoire, la répartition des comorbidités se faisait comme suit : TC (20,8%), trouble mixte (12,5%), trouble de l'attachement (12,5%), trouble des acquisitions scolaires (8,3%), hyperanxiété (4,2%) et tics (4,2%).

Par ailleurs, une partie de notre questionnaire s'attachait à relever les comorbidités psychiatriques non prises en charge directement par l'association médicamenteuse. On relevait ainsi : deux cas d'énurésie non organique, un cas de trouble du développement des acquisitions scolaires, un cas de réaction anxieuse et dépressive, et enfin un retard mental.

- Concernant le retard mental, sa présence sera discutée page 180 ;
- Quant aux autres comorbidités sus-citées, hormis un cas d'énurésie nocturne, elles étaient toutes associées à un diagnostic de TDA/H.

➤ Trouble des conduites, trouble des acquisitions scolaires, hyperanxiété, tics et énurésie

Il s'agit de **comorbidités du TDA/H classiquement décrites** dans la littérature, comme nous l'avons détaillé dans les paragraphes précédents.

➤ Trouble mixte

Selon la CIM-10, les troubles mixtes (conduites et émotions) correspondent à un groupe de troubles caractérisés (F92) :

- « par la présence d'un comportement agressif, dyssocial ou provocateur,
- associé à des signes patents et marqués de dépression, d'anxiété ou d'autres troubles émotionnels.

Pour un diagnostic positif, le trouble doit répondre à la fois aux critères d'un trouble des conduites de l'enfant (F91.-) et d'un trouble émotionnel de l'enfant (F93.-) ou d'un trouble névrotique de l'adulte (F40-F48) ou d'un trouble de l'humeur (F30-F39) » (104).

D'un point de vue purement **descriptif** comme se veulent les classifications internationales, **la catégorie F92 correspond ainsi à un TC comorbide d'un trouble internalisé au sens large** (anxiété, dépression) : sous cet angle, cette comorbidité est classique du TDA/H.

Nous verrons, que dans une perspective psychodynamique, ces troubles mixtes peuvent s'intégrer dans le vaste champ des pathologies limites...

➤ Trouble de l'attachement

Quels liens existent entre TDA/H et trouble de l'attachement ? Des études de population se sont attachées à rechercher une association entre ces deux troubles.

- Attachement et capacités attentionnelles

La qualité de l'attachement semble impliquée dans le développement émotionnel et cognitif de l'enfant (53).

D'une part, Pasco Fearon et coll. ont montré que la sécurité de l'attachement évaluée à l'âge quinze mois serait corrélée à de meilleures performances attentionnelles à quatre ans et demi chez les enfants à risque. D'autre part, les enfants avec un attachement désorganisé ont des modèles internes opérants perturbés et sont ainsi en proie avec des conflits impossibles à résoudre, ce que Claussen et coll. relie sur le plan cognitif à un déficit de l'attention conjointe et de régulation du stress (53).

Parallèlement, on retrouve une difficulté de régulation interne chez les enfants souffrant de TDA/H. Selon Walcott et coll., une difficulté à contrôler ses émotions et une labilité émotionnelle sont souvent associées aux symptômes du TDA/H (53).

On peut ainsi envisager que l'existence d'un attachement insécuré, entraînant une difficulté de régulation émotionnelle, constitue une vulnérabilité spécifique pour le TDA/H.

De manière plus générale, certaines études ont exploré le lien entre la qualité de l'attachement et l'ensemble des troubles externalisés chez l'enfant : **l'attachement insécuré représenterait un facteur de risque de trouble externalisé essentiellement pour des enfants vulnérables, du fait de leur tempérament ou de leur environnement** (119).

- Trouble de l'attachement et TDA/H

La perturbation majeure dans la mise en place de l'attachement précoce représente une forme pathologique spécifique retrouvée dans les classifications internationales : il s'agit des **troubles de l'attachement** (codes F94.1 et F94.2 de la CIM-10). A leur sujet, la CIM-10 souligne que : « *dans de nombreux cas, des perturbations ou des carences de l'environnement jouent probablement un rôle étiologique primordial* » (104).

Dans certains cas de carences effectives précoces sévères, les symptômes du TDA/H et du trouble de l'attachement se retrouvent au premier plan, sans que la nature de cette association ne puisse être clairement définie (53).

Deux études ont été réalisées sur des groupes d'enfants ayant subi une carence de soins précoces dans des orphelinats roumains et adoptés au Royaume-Uni, comparés à des enfants adoptés n'ayant pas subi de carence de soins.

Dans la première étude (79), est noté un effet net de **la durée de la carence précoce** sur **l'apparition ultérieure de symptômes d'inattention et d'hyperactivité** (alors que la durée de la carence précoce n'influe pas sur les troubles des conduites ou sur les troubles émotionnels) : les enfants adoptés après l'âge de six mois présentent plus de tels symptômes. Les auteurs **soulignent l'association forte des symptômes d'inattention et**

d'hyperactivité avec la présence d'un trouble de l'attachement, tout en différenciant ces situations des TDA/H « plus ordinaires » (sans carence précoce).

La même cohorte d'enfants adoptés est réévaluée à l'âge de onze ans : ceci fait l'objet de la deuxième étude (125). **L'inattention et l'hyperactivité notées à l'âge de six ans restent relativement stables à la préadolescence** malgré le changement total d'environnement. Par ailleurs, l'association avec un trouble de l'attachement de type désinhibé persiste.

Les résultats de ces deux études mettent en avant **les difficultés à établir un diagnostic différentiel entre un trouble de l'attachement, notamment de type désinhibé, et un TDA/H.**

Ainsi, **le style d'attachement pourrait avoir un impact sur l'expression ou l'évolution clinique du TDA/H ou favoriser son apparition dans des populations vulnérables.**

En résumé : dans le groupe MPH, lors de la monothérapie :

D'après les données de la littérature, **les comorbidités associées au TDA/H retrouvées dans notre étude sont classiques.** En effet, nous retrouvons les types de comorbidités les plus fréquemment décrites : **troubles externalisés et internalisés, troubles des apprentissages, tics, et énurésie.**

Par ailleurs, **l'association TDA/H - trouble de l'attachement** retrouvée dans notre étude, est confirmée par les données de la littérature : **des perturbations graves dans la mise en place des interactions précoces** peuvent entraîner **un trouble de l'attachement** et **augmenter le risque de survenue de TDA/H.**

Toutefois, nous ne pouvons pas interpréter les pourcentages calculés dans notre étude, du fait même des critères d'inclusion de notre étude : notre population n'est pas constituée de l'ensemble des patients du pôle ayant un diagnostic de TDA/H, mais seulement de ceux ayant bénéficié d'une bithérapie MPH - RD.

➤ Etude de Mme Viennet (133)

Par comparaison, nous pouvons citer l'étude de Mme Viennet : il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patients ayant reçu un diagnostic de « troubles hyperkinétiques » (F90)⁹.

Cette étude recense **274 patients** au total, dont **124** (soit **45%**) ont reçu **un traitement par psychostimulant**. **Sur ces 124 patients, 47 soit 37,9%** ont **un TDA/H comorbide** : le nombre de patients avec un TDA/H/comorbide est significativement plus important dans notre groupe MPH que dans celui constitué des 124 patients ayant bénéficié d'un traitement par psychostimulant (test du Chi2 ; $p=0,01717$).

De surcroît, les patients de l'étude de Mme Viennet, ayant bénéficié d'un traitement par psychostimulant et ayant un TDA/H comorbide sont pour la plupart des patients inclus dans notre étude, ayant donc reçu l'association MPH - RD.

Ceci vient corroborer l'idée que **les patients inclus dans notre étude souffrent de TDA/H particulièrement sévères, associés fréquemment à des comorbidités**.

De plus, un lien existe entre la sévérité du TDA/H et l'existence de comorbidité(s) : Tardif et coll. rapportent que **les patients avec des TDA/H comorbides semblent avoir une forme de TDA/H plus sévère** (127).

Même si nous retrouvons des TDA/H purs ainsi que des TDA/H avec des comorbidités variées, **le point commun entre la quasi-totalité des patients du groupe MPH est la présence d'un TDA/H**, souvent de forme **sévère**, justifiant la prescription initiale de MPH.

D'un point de vue catégoriel, ce groupe apparaît homogène, unifié autour du « noyau » TDA/H.

⁹ Critères d'inclusion : patients ayant reçu un diagnostic F90 au Centre Psychothérapeutique de Nancy (CPN) et ayant consulté au moins une fois en 2008.

1.1.4.2. *Approche dimensionnelle : effets du méthylphénidate sur les symptômes psychiatriques*

Remarque préalable :

Nous n'allons pas développer l'évolution de tous les symptômes psychiatriques sous MPH, notamment ceux qui ne concernaient qu'un nombre très faible de patients, rendant ainsi toute interprétation difficilement possible (troubles de l'humeur, phobie(s), dyspraxie, dyslexie et catégorie « autres », trop hétérogène).

Il en sera de même pour les effets de la RD et de la bithérapie sur ces symptômes psychiatriques (cf. paragraphes 1.2.6.2 et 1.3.3.2, p. 157 et 169 respectivement).

Sous MPH seul, la triade symptomatique du TDA/H régressait pour 9 patients sur 10. Quant aux effets positifs du MPH sur les conduites antisociales, sur l'opposition, sur l'agressivité et sur l'anxiété, ils concernaient la moitié des patients.

L'efficacité du MPH sur les symptômes du TDA/H était attendue ; elle est moins spectaculaire sur les symptômes des troubles des conduites et sur l'anxiété.

Nous ne nous attarderons pas davantage sur ces effets, en partie développés dans les paragraphes 1.1.1 et 1.1.2 (p. 128 et p. 130 respectivement). Nous allons plutôt nous pencher sur les symptômes psychiatriques aggravés ou apparus sous MPH.

Sous MPH seul, nos résultats retrouvaient des cas d'aggravation et/ou d'apparition de :

- troubles du sommeil (aggravation pour un patient, apparition pour cinq) ;
- tics (aggravation pour quatre patients, apparition pour trois) ;
- discordance (apparition pour un patient).

➤ Troubles du sommeil

Les études rapportent assez fréquemment l'apparition d'insomnies sous MPH (dans 1 à 10% des cas selon le Vidal® (132)) (81). Ces troubles du sommeil se produisent généralement en début de traitement ; la diminution de la dose et l'absence d'administration du MPH l'après-midi ou le soir suffisent en général à les contrôler.

➤ Tics

La question des tics aggravés ou induits par le MPH a été soulevée page 135. Il semble cependant que **les patients du groupe MPH soient particulièrement sensibles à l'effet du MPH sur les tics**, puisqu'ils apparaissent ou s'aggravent chez un quart des patients (sept patients sur vingt-huit), alors que *le Vidal®* les rapporte à une fréquence inférieure à 0,01% (132).

➤ Symptômes psychotiques : discordance, trouble délirant et retrait psychotique

Dans notre étude, le MPH n'avait souvent aucun effet sur les symptômes psychotiques. Nous notions un cas d'apparition de discordance.

Ajoutons également qu'un patient a déliré sous MPH seul, mais qu'il a été inclu dans le groupe RD, car ayant bénéficié d'une monothérapie par RD plus longue que celle par MPH.

Selon *le Vidal®*, l'apparition de symptômes psychotiques sous MPH est très rare (inférieure à 0,01%) ; les psychoses figurent parmi la liste des contre-indications du MPH (132). Paradoxalement, dans notre étude, certains patients avaient même une régression de leur retrait psychotique.

La littérature, quant à elle, rapporte régulièrement l'apparition ou la réactivation d'états délirants aigus après administration de psychostimulants (34)(66)(86)(97)(118), et ce, dès 1958, avec Connell (54). Dans la mesure où le MPH est un agoniste dopaminergique, ces faits sont, entre autre, à l'origine de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

Qu'il s'agisse des symptômes :

- **améliorés** : impulsivité, hyperactivité, inattention, conduites antisociales, opposition, agressivité, anxiété ;
- **ou aggravés/apparus sous MPH** : troubles du sommeil et tics,

tous sont concordants aux données de la littérature.

Bien que nous notions peu d'effets du **MPH sur les symptômes psychotiques**, nous nous interrogerons davantage sur **les risques d'émergence psychotique sous psychostimulant** dans notre population (cf. paragraphe 4.3.2, p. 212).

1.1.4.3. Principaux effets secondaires sous méthylphénidate (14)(81)(132)

Nos résultats retrouvaient : diminution de l'appétit (plus de la moitié du groupe), perte de poids (25%), céphalées (14,3%), somnolence (7,1%), douleurs abdominales (3,6%) et augmentation de l'appétit avec prise de poids (7,1%).

➤ Appétit et poids

La diminution de l'appétit, avec ou sans perte de poids est généralement passagère : elle tend à disparaître au cours des premières semaines de traitement. Ce côté transitoire peut expliquer le nombre de patients avec une perte de poids qui est deux fois moins important que celui des patients ayant une diminution de l'appétit.

Etonnamment, deux patients ont eu au contraire un appétit augmenté avec prise de poids sous MPH.

➤ Douleurs abdominales

Des douleurs abdominales peuvent également apparaître en début de traitement ; elles sont souvent soulagées par la prise concomitante de nourriture.

➤ Céphalées et somnolence

Selon le Vidal®, elles sont retrouvées dans 1 à 10% des cas (132).

Diminution de l'appétit avec ou sans perte de poids, douleurs abdominales, céphalées et somnolence, sont les effets secondaires retrouvés chez nos patients sous MPH : il s'agit de ceux classiquement retrouvés dans la littérature.

1.2. Risperidone

La RD est l'Antipsychotique Atypique (APA) le plus utilisé en pédopsychiatrie et compte une bibliographie relativement importante, à l'origine de l'extension de son utilisation en population pédiatrique (46).

Toutefois, **les indications officielles sont très précises et restreintes**. La commission de transparence publiée en juillet 2010 par la Haute Autorité de Santé (HAS) a rapporté un nouveau libellé des indications de prescriptions de la rispéridone dans la population pédiatrique (69) : « *traitement de **courte durée (jusqu'à six semaines)** de l'**agressivité persistante dans le trouble des conduites** chez les enfants à partir de cinq ans et les **adolescents** présentant un **fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne** ou un **retard mental** diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique* ».

Cependant, en pratique clinique, les cliniciens étendent la prescription de cet APA à un registre beaucoup plus large de situations pédopsychiatriques.

1.2.1. Risperidone et trouble des conduites

➤ Findling et coll., 2000 (49)

Ces auteurs publient **la première étude** en double aveugle contre placebo évaluant la RD (posologie moyenne : environ 0,028 mg/kg/j ; de 0,75 à 1,5 mg/j) sur dix semaines chez vingt jeunes âgés de six à quatorze ans, présentant un trouble des conduites.

Les résultats montrent que la RD s'avère significativement plus efficace que le placebo sur les comportements agressifs, avec une très bonne tolérance (aucun effet secondaire neurologique aigu rapporté).

➤ Autres études (6)(22)(41)(50)(129)

Par la suite, plusieurs études, dont certaines en double aveugle, ont confirmé l'utilisation de la RD dans **les troubles du comportement dans un sous-groupe d'enfants** : ceux

présentant **un fonctionnement intellectuel limite ou un retard mental**. Cette indication est d'ailleurs la seule indication officielle, telle qu'elle est mentionnée dans *le Vidal*® (132). Toutes les indications détaillées dans les paragraphes suivants sont donc hors AMM.

En tenant compte des études de la littérature internationale, Gérardin et coll. ont publié un guide pour le traitement du TC et l'enfant et de l'adolescent (57). La molécule, quand elle est nécessaire, est choisie « *en fonction de certaines dimensions cliniques pertinentes* » : **les neuroleptiques, et notamment la RD, sont indiqués dans le TC avec agressivité et/ou intelligence limite.**

Les neuroleptiques atypiques, dont la RD, représentent une piste intéressante pour le traitement de l'agressivité associée au TC (111), même s'il est communément admis qu'aucun traitement ne peut à lui seul être efficace dans la prise en charge du TC et que les traitements pharmacologiques ne sont pas des traitements de première intention.

1.2.2. Risperidone et Trouble Envahissant du Développement (TED)

Dans les TED, le traitement neuroleptique vise à améliorer la symptomatologie négative et le comportement parfois agressif.

Sans recenser de réactions indésirables graves, de nombreux essais ont montré, sous RD (26)(71)(73)(84)(101) :

- **Une diminution des troubles du comportement** : hyperactivité, agitation, comportements stéréotypés et répétitifs ;
- **Une amélioration de la régulation des affects** : labilité émotionnelle, agressivité, irritabilité ;
- **Mais peu d'effets sur les interactions sociales** (communication, socialisation).

Parmi toutes les publications, citons l'étude récente (2002) de Hollway et coll. (*RUPP Autism Network*), qui offre l'avantage d'être multicentrique, randomisée et en double aveugle contre placebo (73). Elle incluait 101 enfants autistes, âgés de cinq à dix-sept ans, présentant des troubles du comportement. Une amélioration significative de l'irritabilité

était retrouvée aux deux échelles utilisées, dans le groupe traité par RD contre le groupe témoin sous placebo (56,9% versus 14,1%).

Aucun syndrome extrapyramidal n'a été relevé. Aucun enfant n'a arrêté le traitement en raison des effets secondaires, qui étaient :

- Une prise de poids, significative par rapport au placebo ($2,7 \pm 2,9$ kg),
- Une augmentation de l'appétit (légère dans 49% des cas, modérée dans 24%),
- Une fatigue (59%),
- Une somnolence (49%),
- Une salivation (27%),
- Des vertiges (16%).

Chez les deux-tiers des enfants ayant bien répondu au traitement de huit semaines, les effets positifs se sont prolongés jusqu'à six mois. Toutefois, le manque de recul et la brièveté de l'étude n'ont pas permis d'étudier le risque d'apparition de dyskinésies tardives.

Par ailleurs, mi-2007, au vu des divergences entre les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes formes orales de RD¹⁰ dans les différents états membres de l'Union européenne, la Commission européenne a fait procéder à un arbitrage par la Commission d'AMM européenne (le CHMP) (3). A la suite de cet arbitrage, les RCP de la RD ont été modifiés, avec notamment **le retrait de l'indication « dans l'autisme »**, alors que l'indication apparaissait jusqu'alors dans *le Vidal® 2009*. Selon le CHMP, « *les symptômes pour lesquels le Risperdal® a démontré son efficacité la plus forte sont des symptômes associés à l'autisme, et ils ne correspondent pas au large éventail de symptômes de la maladie elle-même* » (3).

De plus, le CHMP note, qu'en termes d'efficacité, les neuroleptiques classiques et les APA se valent globalement ; les APA entraînent moins d'effets indésirables extrapyramidaux à court terme à doses faibles, mais exposent plus souvent à des prises de poids, des hyperglycémies et des diabètes. **En pratique, le CHMP précise que les neuroleptiques classiques tels que l'halopéridol restent la référence pour soulager les enfants et les**

¹⁰ Formes orales de rispéridone : Risperdal® (comprimé et solution buvable) et Risperdaloro® (comprimé orodispersible).

adolescents ayant des troubles du comportement dans un contexte de retard mental ou d'autisme... Ceci vient à l'encontre du courant récent encore très présent prônant l'utilisation des APA en première intention !

La RD est l'antipsychotique atypique le plus utilisé dans l'autisme.

En 2004, elle a bénéficié d'**une extension d'AMM pour les troubles du comportement** (tels que l'hétéro-agressivité, l'automutilation, l'impulsivité majeure et les stéréotypies sévères) chez l'enfant présentant **un syndrome autistique, âgé de cinq à onze ans, en monothérapie** (5).

Cette extension d'AMM **n'a pas** été reconduite dernièrement, en raison **d'effets secondaires fréquents** : prise de poids, hyperglycémie et diabète (3).

1.2.3. Risperidone et TDA/H

Bien que n'étant pas indiquée en première intention dans le traitement du TDA/H, la RD compte quelques publications mentionnant son utilisation dans cette indication.

➤ **Savov, 1998** (115)

Cette étude, pionnière dans l'utilisation de la RD chez vingt-trois enfants et adolescents souffrant d'un TDA/H comorbide d'un TC, rapportait son efficacité et sa bonne tolérance.

➤ **Günther et coll., 2006** (67)

Cette équipe a réalisé une étude dont le but était d'évaluer l'influence de la RD sur les différentes composantes de l'attention (intensité de l'attention, sélectivité et contrôle de l'inhibition) chez vingt-trois enfants et adolescents, d'intelligence normale, présentant un TDA/H comorbide d'un trouble des conduites.

A des posologies moindres que celles utilisées dans les troubles psychotiques (environ 2,5 mg par jour dans l'étude), la RD n'a pas eu d'impact négatif sur les fonctions attentionnelles, et en particulier sur la vitesse de traitement, contrairement aux hypothèses

de départ. En effet, celles-ci posaient la question d'un lien entre la somnolence, effet secondaire parfois retrouvé, et un éventuel impact négatif de la RD sur l'attention.

De plus, globalement, les symptômes du TDA/H, évalués par l'échelle de Conners, et ceux du trouble des conduites ont régressé après quatre semaines de traitement par RD (agressivité, inattention, hyperactivité). Ainsi, l'efficacité de la RD n'est pas due à ses effets sédatifs.

Les auteurs en ont conclu que la RD améliorait les symptômes des enfants et adolescents souffrant d'un TDA/H comorbide d'un trouble des conduites, mais que ses effets cognitifs semblaient différents de ceux du MPH.

➤ Aman et coll., 2004 (7)

Nous détaillerons cette étude dans le paragraphe 1.3.1, p. 161. Notons déjà ici que, chez les enfants souffrant d'un TDA/H comorbide d'un trouble des conduites, la RD a significativement diminué les symptômes du TOP, du TC, mais aussi les scores d'hyperactivité.

➤ Correia Filho et coll., 2005 (38)

Cette étude compare l'efficacité et la tolérance de la RD et du MPH chez des enfants et des adolescents présentant un TDA/H et une déficience intellectuelle. Les deux groupes ont une réduction des symptômes du TDA/H, avec cependant, de manière surprenante, des résultats plus en faveur de la RD ! L'association de ces deux molécules n'est pas envisagée.

La rispéridone, tout comme les neuroleptiques conventionnels, n'est pas indiquée en première intention dans le traitement du TDA/H. De plus, les études englobent une population souffrant d'un TDA/H comorbide d'un TC, et non d'un TDA/H pur. Bien que l'hyperactivité ait diminué dans les études mentionnées, ces données mériteraient d'être confirmées à plus grande échelle.

1.2.4. Risperidone et tics

La RD a fait l'objet d'études en ouvert (87) mais également contrôlées chez des enfants et adolescents présentant des tics chroniques et/ou un syndrome de Gilles de la Tourette (14).

Dans deux études contrôlées en double insu contre placebo, la RD, à une dose moyenne de 2,5 mg par jour, a montré **une réduction significative des tics en comparaison au placebo** (43)(116).

1.2.5. Autres indications

Tout comme chez l'adulte (où les indications sont dans l'AMM), la RD est également utilisée dans le traitement **des schizophrénies à début précoce** et **des troubles bipolaires de l'adolescent** (14).

Dans la mesure où aucun diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire n'a été retrouvé dans notre étude, nous ne détaillerons pas davantage ces indications.

Selon le même modèle que celui utilisé pour le MPH, examinons maintenant l'utilisation de la RD en monothérapie dans notre étude.

1.2.6. Utilisation de la rispéridone en monothérapie dans notre étude

1.2.6.1. Approche catégorielle : diagnostics posés

Faisons le lien entre les diagnostics posés dans le groupe RD lors de la monothérapie et les indications de RD retrouvées dans la littérature.

➤ Troubles des conduites et troubles mixtes

Comme nous l'avons vu, les troubles mixtes correspondent à un TC associé à un autre trouble.

En tout, nous retrouvions ainsi sept patients avec un TC, soit 43,7% (cinq patients dans un contexte de trouble mixte, un comme comorbidité d'un TDA/H et un TC, sans précision). Aucun d'entre eux ne présentait une déficience intellectuelle.

Même si la RD a montré son efficacité dans les TC, nous notons que tous ces patients bénéficiaient d'un traitement par RD hors AMM.

➤ TDA/H

Bien que la RD ne soit pas la molécule utilisée en première intention, elle est parfois utilisée dans le TDA/H, notamment lorsque les autres stratégies thérapeutiques habituelles, en particulier les psychostimulants, ont échoué.

Or, à notre connaissance, parmi les 25% de patients (du groupe RD) avec un diagnostic de TDA/H, aucun n'avait reçu auparavant un psychostimulant. Pourquoi ?

- Parmi eux, **la moitié présente un TDA/H comorbide d'un TC**, ce qui explique sans doute en partie la prescription initiale de RD, avec **l'hypothèse d'une prépondérance des troubles des conduites** sur les symptômes du TDA/H.
- Pour l'autre moitié (deux patients) :
 - Pour un patient, le diagnostic posé lors de la bithérapie nous éclaire en partie sur ce choix : en effet, il s'agit d'un TED. Cependant, le changement de diagnostic (TDA/H puis TED) nous a interpellée (cf. p. 212).
 - Pour l'autre patient (souffrant d'un TDA/H pur), peut-être s'agit-il d'une erreur de cotation diagnostique...

➤ **TED**

Les 18,7% de patients avec un TED ont bénéficié d'une prescription de RD entre 2005 et 2007, c'est-à-dire lorsqu'elle avait **encore l'AMM** dans les troubles autistiques. Même si l'AMM n'a pas été reconduite pour cet APA dans les TED, sa prescription dans cette indication reste de pratique courante dans les services de pédopsychiatrie (hôpitaux de jour principalement). Les troubles du comportement de ces enfants ont certainement amené les cliniciens à prescrire cet APA.

➤ **Retard mental**

6,2% des patients ont un diagnostic de retard mental (avec boulimie atypique).

Sur l'ensemble du groupe, il s'agit de la seule indication dans l'AMM de la RD, encore que la boulimie ne constitue pas une indication officielle ; cependant, le clinicien à l'origine de la prescription explique avoir prescrit la RD à visée anti-impulsive, dans le but de réduire les compulsions alimentaires et autres troubles du comportement du patient.

En résumé : dans le groupe RD, lors de la monothérapie :

Globalement, au vu des diagnostics posés lors de la monothérapie, la prescription de RD est justifiée.

Cependant, nous remarquons que, d'un point de vue catégoriel, ce groupe est plus hétérogène que le groupe MPH, avec une plus grande diversité des diagnostics posés.

Les diagnostics semblent aussi plus « graves », ne serait-ce que par la présence de la catégorie diagnostique « TED ».

1.2.6.2. Approche dimensionnelle : effets de la rispéridone sur les symptômes psychiatriques

Dans le groupe RD, la RD entraînait une régression des symptômes suivants : impulsivité (pour deux tiers du groupe), conduites antisociales, agressivité, opposition/provocation et tics (pour plus de 80% des patients).

Cette amélioration n'est pas étonnante : en effet, nous ne reviendrons pas sur les effets positifs de la RD développés dans les paragraphes 1.2.1 à 1.2.4.

Soulignons cependant **l'effet moindre de la RD sur les symptômes du TDA/H par rapport au MPH**, surtout pour l'hyperactivité et l'inattention (contrairement aux résultats de l'étude de Correia Filho et coll. (38), cf. page 154).

Paradoxalement, nous retrouvons un cas d'aggravation des conduites antisociales et un cas d'aggravation de l'agressivité.

L'anxiété régressait dans plus de 80% des cas.

Ayant réalisé une recherche infructueuse sur le moteur de recherche PubMed au sujet de l'efficacité de la RD sur l'anxiété chez l'enfant, nous avons sollicité le laboratoire Janssen-Cilag¹¹, lui demandant s'il avait de la documentation à ce sujet : toutes les études envoyées concernaient l'utilisation de la RD dans les troubles des conduites, sus-citées (p. 149).

Etonnamment, peu -voire pas- de publications existent sur l'efficacité de la RD dans les manifestations anxieuses de l'enfant. Le psychiatre belge Jean-Marc Scholl rapporte l'efficacité de la RD, associée à une prise en charge psychothérapeutique, dans les manifestations d'anxiété de séparation (117).

Chez l'adulte, des essais cliniques montrent l'efficacité de la RD dans certains troubles anxieux (TAG ou Trouble Anxieux Généralisé, TOC, syndrome de stress post-traumatique), en monothérapie ou en association à un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (107)...

¹¹ Le laboratoire Janssen-Cilag commercialise la spécialité RISPERDAL® (rispéridone).

Mis à part un cas d'apparition d'inattention, aucun effet psychiatrique n'était apparu sous RD seule.

Cette inattention est sans doute la résultante d'une **somnolence**, due à l'effet sédatif de la RD (cf. paragraphe suivant).

Les effets positifs de la RD sur les symptômes des TC, sur l'impulsivité et sur les tics sont concordants à ceux rapportés par la littérature.

Quant à l'efficacité de la RD sur l'anxiété, bien que la littérature à ce sujet soit très pauvre, **elle est régulièrement rapportée en pratique clinique par nos maîtres.**

1.2.6.3. Principaux effets secondaires sous rispéridone

Nos résultats retrouvaient : augmentation de l'appétit (presque la moitié du groupe), prise de poids (37,5%), somnolence (18,7%), asthénie (6,2%), constipation (6,2%), sécheresse buccale (6,2%), ainsi qu'une diminution de l'appétit transitoire.

De manière générale, la population pédiatrique est plus vulnérable que la population adulte aux effets secondaires des neuroleptiques (notamment symptômes extrapyramidaux, sédation, prise de poids, hyperprolactinémie) (14).

➤ Appétit et poids

Pour les antipsychotiques, **la prise de poids est un effet secondaire dont la fréquence serait inversement proportionnelle à l'âge**, et donc très fréquente chez l'enfant et l'adolescent, en particulier avec la clozapine et l'olanzapine (102).

Principalement liée à une **dysrégulation des mécanismes de la satiété** (et donc à une augmentation de l'appétit), la prise de poids moyenne d'un enfant sous RD serait de **2,8 kg** (comparativement à 4,6 kg sous olanzapine) (26).

La fréquence de la prise pondérale varie extrêmement d'une étude à l'autre : entre 8 et 100% (26) ! *Le Vidal®* la rapporte à une fréquence supérieure à 10%, populations adulte et pédiatrique confondues (132).

Les effets de la RD sur l'appétit et le poids retrouvés dans notre étude sont étayés par les données de la littérature. Il aurait été cependant intéressant de connaître la prise pondérale moyenne par enfant, sur une période de temps définie.

➤ Somnolence

Sédation et somnolence sont aussi fréquemment observées avec les APA (26). Généralement observées en début de traitement, elles peuvent être réduites en augmentant très progressivement les doses (14).

L'asthénie retrouvée chez un de nos patients peut s'apparenter à une sédation.

➤ **Effets secondaires gastro-intestinaux**

Constipation et sécheresse buccale sont des effets secondaires bénins, retrouvés assez fréquemment (14).

➤ **Effets neurologiques**

Nous n'en avons retrouvé aucun sous RD seule : en général, les APA, comme la RD, sont mieux tolérés que les neuroleptiques conventionnels et produisent une incidence considérablement moindre de réactions extrapyramidales (26).

Cependant, parmi les APA, la RD serait la molécule la plus susceptible d'induire des dystonies aiguës ou un syndrome parkinsonien (14). De plus, à fortes doses, la RD perd ses propriétés atypiques, et entraîne ainsi un risque augmenté d'apparition de syndrome extrapyramidal (123).

➤ **Hyperprolactinémie**

Un autre enjeu lié à l'utilisation de la RD dans la population pédiatrique est l'augmentation du taux de prolactine, bien que de très rares cas de gynécomastie, de galactorrhée et d'aménorrhée soient rapportés en association avec l'hyperprolactinémie (26). Cependant, les répercussions à long terme d'une hyperprolactinémie, notamment sur la croissance et la maturation sexuelle sont, à ce jour, méconnues.

Dans notre étude, aucune traduction clinique d'hyperprolactinémie (gynécomastie, aménorrhée et/ou galactorrhée) n'a été rapportée.

Toutefois, aucun enfant n'a bénéficié d'un dosage sérique de la prolactine : peut-être sommes nous passée « à côté » d'hyperprolactinémies asymptomatiques.

Ainsi, les effets secondaires les plus fréquents retrouvés dans notre étude (augmentation de l'appétit, prise de poids et somnolence) sont concordants à ceux rapportés par la littérature.

Dans notre étude, hyperglycémies et hyperprolactinémies n'ont pas été rapportées, peut-être aussi en rapport avec l'absence de dépistage systématique...

1.3. Utilisation de l'association méthylphénidate - rispéridone en pédopsychiatrie

Peu d'études rapportent l'utilisation de cette bithérapie. La plupart concerne une population d'enfants et d'adolescents souffrant d'un **TDA/H comorbide d'un trouble des conduites**.

1.3.1. TDA/H comorbides de troubles externalisés

➤ Cosgrove, 1996 (39)

Publiée uniquement sous forme de résumé, **l'étude de Cosgrove semble être pionnière dans l'utilisation de l'association médicamenteuse MPH - RD chez les enfants souffrant de TDA/H.**

En préambule, Cosgrove rapporte qu'à cette date (1996), plus de 48 études en doubles aveugles et essais contrôlés randomisés ont montré la supériorité du MPH par rapport au placebo pour la réduction de l'agressivité, de l'impulsivité, de l'hyperactivité et de l'inattention. Cependant, l'auteur note que dans une petite proportion, l'agressivité ne diminue pas et des troubles du cours de la pensée peuvent même apparaître.

L'étude compte 50 patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'un TDA/H (dans la méthodologie, aucune précision sur la comorbidité n'est faite). De faibles doses de RD (entre 0,5 et 1 mg par jour) sont ajoutées au MPH.

Les résultats indiquent :

- Une réduction importante de l'agressivité,
- La disparition des troubles du cours la pensée,
- La normalisation de l'appétit,
- La normalisation du sommeil,
- Et des effets secondaires minimes (non exposés).

La conclusion de cette étude est que, **malgré leurs propriétés dopaminergiques antagonistes, MPH et RD peuvent être utilisés en association chez l'enfant pour le traitement du TDA/H et du trouble des conduites.**

Soulignons encore que les renseignements concernant la méthode, les caractéristiques démographiques et les résultats, sont très limités.

➤ Kewley, 1999 (77)

En 1999, dans la rubrique « Letters to the editor » du *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Kewley publie un court article relatant **l'efficacité de la RD dans le traitement du TDA/H avec comme comorbidités associées : TOP et trouble des conduites**.

Plus précisément, dans son centre (*Learning Assessment Centre, West Sussex, England*), il explique utiliser la RD, en association avec des psychostimulants (MPH ou dextroamphétamine), pour traiter les comorbidités sus-citées du TDA/H, lorsque les psychostimulants, en plus de la clonidine ou de la nortriptyline (antidépresseur tricyclique), associés à des stratégies psychosociales, ne suffisent plus, et ce, depuis **1993** !

Toutefois, dans cet article, l'accent n'est pas mis sur l'association médicamenteuse MPH - RD, mais sur l'utilisation de la RD pour traiter les comorbidités (trouble des conduites et TOP) du TDA/H, lorsque les traitements antérieurs ont échoué. Cette utilisation semble assez novatrice.

Les posologies sont moindres que celles utilisées pour la schizophrénie. Le principal effet secondaire rapporté est la prise de poids. L'auteur conclut en rappelant que, non traités, ces enfants s'exposent à un avenir sombre, en termes de conséquences éducatives, psychiatriques et sociales. Selon Kewley, ces risques pèsent plus lourds dans la balance que ceux liés à l'utilisation de la RD.

➤ Bramble et Cosgrove, 2002 (20)

L'étude rétrospective de Bramble et Cosgrove vise à étudier le point de vue de cliniciens et de parents d'enfants souffrant de **formes sévères du TDA/H, traités par RD**. Dans leur cohorte de 170 patients, 85% ont une comorbidité associée au TDA/H : TOP ou trouble des conduites.

Dans cette étude, **la RD s'avère efficace dans le traitement de ces TDA/H sévères**. Globalement, le comportement s'améliore chez 92% des enfants, selon les parents, et chez

100% des enfants selon les prescripteurs (les symptômes ne sont pas détaillés dans l'étude, seule une amélioration globale du comportement est rapportée). Chez la majorité des patients délinquants, la prise de RD a diminué les actes de délinquance.

Toutefois, la lecture détaillée de l'article nous apprend qu'en fait, **81% des patients bénéficiaient en plus d'un psychostimulant** (MPH en très grande majorité, ou dexamphétamine) ! L'accent est cependant largement mis sur l'efficacité de la RD...

➤ Greenhill et coll., 2002 (65)

Ces auteurs notent que si **l'agressivité reste envahissante et sévère** chez un enfant avec un TDA/H, **un neuroleptique atypique tel que la RD peut être associé au traitement psychostimulant.**

➤ Aman et coll., 2004 (7)

Aman et coll. tentent de **cerner l'intérêt potentiel de l'association MPH - RD** en menant une étude en double aveugle, d'une durée de six semaines, chez 155 enfants d'intelligence subnormale, présentant **un TDA/H associé à des troubles des conduites** (TC, TOP ou TC non spécifié).

La RD seule a cliniquement et statistiquement diminué les symptômes des troubles des conduites et les scores d'hyperactivité. **De manière intéressante, l'addition de RD au MPH a potentialisé les effets du MPH sur l'hyperactivité.**

La tolérance médicamenteuse de l'association était très bonne, équivalente à celle de la RD seule.

Les principaux effets secondaires retrouvés sous RD étaient : prise de poids, somnolence, céphalées, dyspepsie, rhinite, vomissements. Les auteurs posent l'hypothèse que l'association médicamenteuse peut « protéger » de la prise de poids sous RD seule.

Les auteurs étaient assez surpris de tels résultats : ils s'attendaient à une « *[annulation des effets cliniques en raison des propriétés pharmacologiques de chaque médicament, mais cela n'a pas eu lieu]* » (7).

➤ Armenteros et coll., 2007 (9)

Cette équipe évalue **l'ajout de RD** (versus placebo) chez vingt-cinq enfants âgés de sept à douze ans, **traités par psychostimulants, dans un contexte d'agressivité et de TDA/H**. Le traitement par RD semble être **bien toléré et modestement efficace** lorsqu'il est administré en combinaison avec des psychostimulants, chez des enfants souffrant d'un TDA/H. Aucune tentative d'explication pharmacologique n'est rapportée.

➤ Autres études (16)(36)(48)(134)

Ces études rapportent l'utilisation d'une association médicamenteuse par neuroleptique et psychostimulant (RD et MPH pour la plupart) dans des contextes de TDA/H comorbides, mais l'accent est mis, non pas sur l'efficacité de la bithérapie, mais sur **l'apparition de dyskinésies** (cf. paragraphe 1.3.3.3.3, p. 173).

Hormis la dernière étude (9), les rares données issues de la littérature concernant l'utilisation de l'association **MPH - RD** dans **le traitement de TDA/H comorbides de troubles externalisés**, rapportent **un effet bénéfique** de cette bithérapie. Aucune d'entre elles ne tente cependant une quelconque explication pharmacologique...

1.3.2. Autres études rapportant une bithérapie par méthylphénidate - rispéridone

Nous avons recensé deux autres publications (dont une française) rapportant l'utilisation de l'association médicamenteuse MPH - RD : il s'agit de **rapports de cas au sujet d'enfants présentant une schizophrénie infantile**, avec de surcroît, des symptômes du **TDA/H**. Dans les deux cas, la bithérapie est **efficace**, sans apparition d'effets indésirables : Sternlicht, 1995 (124) et Coignoux et coll., 2009 (34).

De plus, Frazier et coll., cités par Scholl (117), rapportent que certains enfants présentant une comorbidité **d'un trouble bipolaire et d'un TDA/H** nécessitent l'emploi de MPH - RD. Enfin, Scholl rapporte son expérience clinique : trois enfants autistes avec une nette composante d'hyperactivité ont été améliorés par cette bithérapie (117).

1.3.3. Utilisation de l'association méthylphénidate - rispéridone dans notre étude

1.3.3.1. Approche catégorielle : diagnostics posés

Dans cette section, nous allons nous pencher sur la **description des diagnostics posés lors de la bithérapie** dans chaque groupe, en lien avec l'utilisation de cette bithérapie dans la littérature.

La question cruciale de l'évolution des diagnostics posés entre la mono- et la bithérapie sera débattue ultérieurement (cf. paragraphe 4, p. 201).

1.3.3.1.1. Groupe MPH

Rappelons en préambule que lors de la bithérapie, parmi les patients du groupe MPH présentant un TDA/H (89,3% du groupe MPH), aucun ne présentait une forme de TDA/H pur.

Notre résultat de 100% de « TDA/H non purs » est très certainement à relier aux critères d'inclusion des patients de notre étude : on imagine aisément que **des patients présentant un TDA/H pur n'ont pas recours à diverses médications et que le traitement par psychostimulant leur suffit.** Pour illustrer cette idée, nous citerons à nouveau l'étude de Mme Viennet qui retrouvait, parmi les patients traités par psychostimulant, plus de 60% de diagnostics de TDA/H pur (133).

Le deuxième élément rapporté était les comorbidités associées au TDA/H : troubles mixtes (24%), TC (20%) et troubles de l'attachement (20%) essentiellement.

➤ TDA/H comorbide d'un trouble des conduites

Ce diagnostic constitue **l'essentiel des populations incluses dans les publications rapportant l'utilisation de MPH - RD** (citées p. 161), avec l'idée d'un bénéfice de l'association médicamenteuse dans ces TDA/H sévères.

➤ TDA/H comorbide d'un trouble mixte

Rappelons à nouveau que les troubles mixtes correspondent à un TC associé à un autre trouble. D'un point de vue strictement catégoriel, ces patients bénéficient de la bithérapie dans les mêmes indications que celles retrouvées dans la littérature.

➤ **TDA/H comorbide d'un trouble de l'attachement**

Nous n'avons pas retrouvé d'articles dans la littérature relatant l'utilisation de l'association MPH - RD dans cette indication. Cependant, nous formulons l'hypothèse, que bien plus que l'approche catégorielle, c'est surtout **l'analyse dimensionnelle et structurale** des troubles qui a poussé les cliniciens à recourir à cette association : la RD a certainement été ajoutée pour son **effet « contenant »**.

Enfin, le troisième point important était l'utilisation de la bithérapie pour les enfants avec un diagnostic « d'autre TED » (10%).

Nous pouvons **supposer la persistance de symptômes types TDA/H** chez ces patients, justifiant le maintien de la prescription de MPH (malgré l'ajout de RD), bien qu'un seul d'entre eux n'ait en plus un diagnostic de TDA/H¹². A TED égal, certains enfants sont plus « hyperactifs » que d'autres.

Nous n'avons retrouvé aucune étude rapportant l'utilisation de cette bithérapie dans les TED, juste l'expérience clinique du psychiatre belge Jean-Marc Scholl (117).

En revanche, en 1992, une équipe française publie un article rapportant **une étude pharmaco-clinique d'un agoniste et d'un antagoniste de la dopamine, dans l'autisme infantile** (respectivement la bromocriptine et l'amisulpride) (44). Cette étude, randomisée, double insu et cross-over sur quatorze semaines chez neuf enfants autistes âgés de quatre à treize ans, a permis de mettre en évidence un effet spécifique de ces deux médicaments :

- L'agoniste dopaminergique (la bromocriptine) agit significativement plus que l'amisulpride sur les troubles de l'attention et sur l'hyperactivité motrice ;
- A l'inverse, l'antagoniste dopaminergique (l'amisulpride) agit significativement plus que la bromocriptine sur le retrait autistique.

Ces deux molécules sont utilisées à faibles posologies (à visée sédatrice pour la bromocriptine et à visée désinhibitrice pour l'amisulpride).

¹² Selon la CIM-10, la présence d'un TED exclut la présence d'un trouble hyperkinétique (104).

Les auteurs n'envisagent pas d'associer les deux molécules mais plutôt de prescrire l'une ou l'autre en fonction de la symptomatologie prédominante (bromocriptine pour les formes préférentiellement productives avec angoisse et hyperactivité ; amisulpride pour les formes préférentiellement déficitaires avec repli et inhibition).

Cette étude pose en réalité **la question de l'homogénéité de la catégorie diagnostique « TED »** et suggère de considérer, avant d'initier un traitement, **les dimensions symptomatiques** (plutôt que le diagnostic).

Par ailleurs, dans notre travail, il ne s'agissait pas d'autisme typique, type Kanner (F84.0), mais plutôt « d'autres TED », évoquant les dysharmonies psychotiques de la classification française. Un chapitre leur est réservé (cf. p. 212).

En résumé : dans le groupe MPH, lors de la bithérapie :

D'un point de vue strictement catégoriel, beaucoup de diagnostics posés lors de la bithérapie (TDA/H comorbide d'un TC ou d'un trouble mixte) sont équivalents à **ceux retrouvés dans la plupart des travaux américains**, étudiant l'association MPH - RD.

Les diagnostics posés lors de la bithérapie, ainsi que l'emploi de **deux psychotropes** chez des enfants et adolescents confirment **la sévérité des TDA/H** évoquée lors de la monothérapie.

Par ailleurs, l'apparition de la catégorie TED pose question, d'autant plus qu'aucun enfant n'avait ce diagnostic lors de la monothérapie : le MPH a-t-il favorisé l'émergence d'une symptomatologie psychotique ? Les symptômes du TDA/H ont-ils fait « écran » aux manifestations autistiques ? Ces questions seront débattues ultérieurement, page 212.

1.3.3.1.2. Groupe RD

Lors de la bithérapie, presque la moitié des patients avait un diagnostic de TDA/H (comorbide d'un TC, d'une hyperanxiété, d'un trouble mixte, d'un trouble de l'attachement ou d'un TED).

Ceci vient expliquer **l'ajout de MPH**.

Inversement, une grosse moitié du groupe bénéficiait d'un ajout de MPH sans diagnostic de TDA/H (essentiellement : trouble mixte sans TDA/H (25%) et TED sans TDA/H (18,7%)).

On peut aisément supposer que la justification de l'ajout de MPH était **la présence de symptômes type TDA/H**, sans pour autant pouvoir poser stricto sensu ce diagnostic. A ce sujet, des auteurs ont noté l'existence fréquente d'un « **décalage** » **entre la réalité clinique** (présence de symptômes type TDA/H) **et « la rigueur nosographique »** (critères des classifications) (59).

Par ailleurs, nous avons vu que la CIM-10 exclut la possibilité de TDA/H dans un contexte de TED.

En résumé : dans le groupe RD, lors de la bithérapie :

Nous retrouvons **peu de différences entre les diagnostics posés lors de la mono- et de la bithérapie dans le groupe RD** : la répartition est globalement équivalente, supposant **une certaine stabilité dans la gravité des diagnostics posés initialement**. **L'ajout de MPH se justifie, pour une moitié du groupe, par l'augmentation des diagnostics de TDA/H.**

S'agit-il d'authentiques « syndromes TDA/H » ? Ne pourrait-on pas plutôt considérer que ces manifestations hyperactives sont à intégrer au sein de tableaux psychopathologiques plus complexes, où les facteurs environnementaux auraient toute leur importance ?

1.3.3.2. Approche dimensionnelle : effets de la bithérapie sur les symptômes psychiatriques

1.3.3.2.1. Groupe MPH

Nous retrouvons une régression de la plupart des symptômes chez plus de 60% des patients : symptômes du TDA/H et des TC, troubles du sommeil, anxiété, symptômes psychotiques et tics.

Trois constats peuvent être notés à partir de ces résultats.

D'une part, **la bithérapie apporte une réduction supplémentaire de certains symptômes, qui avaient déjà régressé sous MPH seul (symptômes du TDA/H, du TC et anxiété)**. Ces résultats sont concordants à ceux rapportés dans la littérature ((7)(20)(39) (65)(77) : articles sus-cités p. 161, relatant l'utilisation de l'association MPH - RD dans les TDA/H comorbides de troubles externalisés).

Notre étude vient ainsi corroborer **l'idée de l'intérêt potentiel de cette bithérapie, en termes d'une amélioration supplémentaire de ces symptômes. Cette amélioration n'est cependant pas totale** (bithérapie « sans effet » chez 12,5 à 37,5% des patients, selon les symptômes).

D'autre part, **l'ajout de RD au MPH entraîne une réduction des effets indésirables psychiatriques apparus sous MPH** (cf. p. 146) : soit **une régression des tics et des troubles du sommeil**.

Enfin, **la RD entraîne une régression des symptômes psychotiques**, sur lesquels le MPH était globalement sans effet (cf. p. 146).

L'étude pionnière de Cosgrove rapportait également la disparition de la discordance et la normalisation du sommeil lors de l'ajout de RD au MPH (39).

Par ailleurs, l'équipe française de Coignoux et coll. pose l'hypothèse d'**un risque d'induction pharmacologique d'épisode psychotique chez certains enfants ou adolescents à risque, nommés « sujets schizotypes », sous traitement psychostimulant** : ces auteurs préconisent alors **la prescription précoce d'antipsychotiques, en plus du traitement psychostimulant**, pour juguler ces émergences psychotiques (34).

Des troubles du sommeil étaient aggravés chez deux patients. Comme apparition d'effets secondaires psychiatriques, nous retrouvions seulement des hallucinations hypnagogiques chez un patient.

Bien que la RD puisse améliorer les troubles du sommeil apparus sous MPH, il n'est pas rare qu'inversement, cet antipsychotique induise des insomnies (fréquence supérieure à 1/10) et des troubles du sommeil (entre 1/100 et 1/10) (132). **L'association médicamenteuse a-t-elle potentialisé le risque de survenue de troubles du sommeil, existant pour chacune des deux molécules, chez ces deux patients ?**

Quant aux hallucinations hypnagogiques, elles peuvent être assimilées à des troubles du sommeil ; en fait, l'hypothèse du clinicien à l'origine de la prescription médicamenteuse est que le patient luttait contre le sommeil par anxiété.

Deux résultats inverses lors de la bithérapie sont ainsi rapportés dans notre étude concernant les troubles du sommeil : dans une minorité de cas, ils s'aggravent et dans la majorité des cas, s'améliorent. Ces résultats mériteraient d'être confirmés à plus grande échelle.

1.3.3.2.2. Groupe RD

100% des patients avaient une amélioration des symptômes du TDA/H.

La RD seule avait déjà eu une certaine efficacité sur l'impulsivité, mais peu sur l'hyperactivité et l'inattention. **L'ajout de MPH à la RD apporte un réel bénéfice sur les symptômes du TDA/H**, ce qui n'est pas surprenant (cf. efficacité du MPH sur les symptômes clés du TDA/H, p. 128). Ainsi, l'action des deux molécules ne semble pas antagoniste.

Conduites antisociales, agressivité et anxiété s'amélioraient chez au moins 60% des patients.

Ces résultats vont dans le sens de Klein et coll., qui avaient également retrouvé une efficacité du MPH sur les comportements antisociaux et l'agressivité (78).

Concernant les symptômes psychotiques, les chiffres sont peu interprétables, puisque très peu de patients (parfois un seul), présentaient des manifestations délirantes, de retrait psychotique et/ou de discordance avant la mise en place de la bithérapie.

Nous pouvons toutefois constater que **l'ajout de MPH à la RD n'aggrave ou ne fait apparaître aucun symptôme psychotique, comme si finalement la RD « protégeait » de l'apparition de manifestations psychotiques chez certains enfants à risque** (notamment ceux avec un diagnostic de TED).

Trois patients avaient une aggravation ou une apparition de tics.

Alors que l'ajout de RD au MPH dans le groupe précédent faisait globalement régresser les tics apparus sous MPH, inversement, dans le groupe RD, le MPH semble avoir « supplanté » la RD en ce qui concerne l'apparition ou l'aggravation de tics. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec modération, car constatés à petite échelle.

En résumé, dans les deux groupes, **les effets thérapeutiques des deux molécules sur les symptômes psychiatriques semblent s'additionner**, notamment en ce qui concerne les **symptômes du TDA/H, ceux du TC, ainsi que l'anxiété**, corroborant ainsi l'idée **d'un réel bénéfice** pour la plupart des patients.

Afin de faire le lien avec l'approche catégorielle, notons que ces résultats vont dans le sens des conclusions des études rapportant l'utilisation de l'association MPH - RD dans **une population pédiatrique souffrant de TDA/H comorbides de troubles externalisés**.

Quant aux symptômes psychotiques, la bithérapie semble être intéressante, dans la mesure où :

- **L'ajout de RD au MPH entraîne leur régression** (groupe MPH) ;
- **L'ajout de MPH à la RD n'en aggrave ou n'en fait apparaître aucun** (groupe RD).

Tous ces résultats mériteraient d'être confirmés à plus grande échelle.

Examinons maintenant les effets secondaires somatiques relevés sous bithérapie.

1.3.3.3. Principaux effets secondaires sous bithérapie

1.3.3.3.1. Appétit et poids

Les résultats de notre étude indiquaient que :

- 70% des patients du groupe MPH qui avaient une diminution de l'appétit et une perte de poids sous MPH seul, avaient une régression de ces symptômes lors de l'ajout de RD ;
- Inversement, la moitié des patients du groupe RD qui avait une augmentation de l'appétit et une prise de poids sous RD seule, avait une régression de ces symptômes lors de l'ajout de MPH.

Dans la littérature, nous avons retrouvé deux études (déjà citées) mentionnant un effet similaire :

- Cosgrove rapporte une normalisation de l'appétit lors de l'ajout de RD au MPH (39),
- Aman et coll. suggèrent que l'association médicamenteuse peut « protéger » de la prise de poids constatée sous RD seule (7).

Notons cependant que **parfois, l'effet indésirable qui « l'emporte » semble être celui en rapport avec la dernière molécule donnée** (30% de pourcentage d'apparition d'augmentation de l'appétit et de prise de poids dans le groupe MPH et 20% d'effets secondaires inverses dans le groupe RD). Il aurait été intéressant de coupler ces données avec la durée de la bithérapie : à long terme, quel est l'effet de l'association médicamenteuse sur l'appétit et le poids ?

Pour schématiser, **chez un nombre non négligeable de patients de notre étude, l'ajout d'une des deux molécules « contrebalance » l'effet de la monothérapie sur l'appétit et le poids.**

Ces données mériteraient d'être confirmées non seulement à plus grande échelle, mais également à plus long terme.

1.3.3.3.2. Tachycardie et intervalle QT

Une tachycardie apparaissait chez 6,8% des patients sous bithérapie.

La tachycardie est un effet indésirable rapporté de manière « fréquente » (soit entre 1 et 10%) pour le MPH, ainsi que pour la RD (132). Cependant, nous n'en avons recensé aucune lors des monothérapies. **L'association médicamenteuse a peut-être potentialisé cet effet secondaire commun aux deux molécules.** Parmi les articles que nous avons trouvés au sujet de la bithérapie, aucun ne mentionne cet effet indésirable.

Concernant les effets cardiaques, nous citerons le travail de **Nahshoni et coll.** (95) : ces auteurs ont mené une étude sur douze enfants visant à étudier l'influence des antipsychotiques (la moitié reçoit de la RD), plus ou moins en association avec du MPH (un quart des enfants du groupe), sur le QT : leurs résultats montrent **l'absence de variations de l'intervalle QT et de sa dispersion¹³ sous antipsychotiques, qu'ils soient en association ou non à du MPH.**

1.3.3.3.3. Dyskinésie

Une dyskinésie tardive était apparue chez un patient (groupe MPH) lors de la bithérapie, ce qui représentait 2,3% de notre échantillon total. Celle-ci a été résolutive lors de l'arrêt des psychotropes.

Plusieurs cas de figures sont rapportés dans la littérature.

➤ Dyskinésie tardive sous bithérapie (48)(134)

Feeney et coll., 1996 (48) : Il s'agit d'un rapport de cas, au sujet d'une adolescente de 14 ans, souffrant d'un TDA/H, associé à une dépression, un trouble de l'alimentation et un syndrome de stress post-traumatique. Traitée par un milligramme (mg) de RD au coucher, par MPH et par fluoxétine, elle présente des signes de **dyskinésie tardive trois mois après l'instauration du traitement par RD.** La diminution de la dose de RD, puis son arrêt, n'atténuent pas l'effet extrapyramidal : celui-ci persiste toujours à la dernière évaluation (soit six semaines après l'arrêt de l'APA).

¹³ L'augmentation de la dispersion du QT, plus que l'allongement du QT, semble être un marqueur d'identification des sujets à risque de troubles du rythme ventriculaire.

Willemsen et coll., 2008 (134) : Cet article néerlandais rapporte le cas d'un jeune garçon de sept ans, traité par dix mg MPH et un mg RD dans un contexte de TDA/H, présentant au bout d'un an de bithérapie une dyskinésie de la mâchoire, **résolutive à l'arrêt des médicaments**.

➤ Dyskinésies lors de l'arrêt de la bithérapie (16)(36)

Deux cas de figures sont retrouvés :

- Dyskinésie à l'arrêt du neuroleptique (36) : en 1995, Connor et coll. rapportent le cas d'un garçon de neuf ans, ayant présenté une dyskinésie sévère lors de l'arrêt d'un neuroleptique typique (la perphénazine) après un traitement par ce neuroleptique couplé à un psychostimulant (la dextroamphétamine). Les auteurs parlent **d'une dyskinésie de retrait** (« *neuroleptic withdrawal dyskinesia* »). Notons qu'il ne s'agit cependant pas de RD, ni de MPH ...
- Dyskinésie à l'arrêt du psychostimulant (16) : en 2005, Benjamin et coll. rapportent trois cas cliniques de dyskinésie aiguë lors de l'arrêt du psychostimulant (MPH ou mélange racémique d'amphétamines) alors que les patients recevaient simultanément psychostimulant et RD depuis quelques temps et qu'aucun n'avait d'antécédent de syndrome extrapyramidal¹⁴. Toutes ont été résolutive.

Ce phénomène a aussi été constaté à l'arrêt d'amphétamine, chez un patient bénéficiant de l'association psychostimulant + olanzapine (16). Ceci n'est donc pas spécifique à l'interaction médicamenteuse RD + psychostimulant.

¹⁴ L'hypothèse pharmacologique des auteurs pour expliquer ces dyskinésies est que, comme le MPH augmente la concentration synaptique de dopamine dans le striatum, son arrêt entraîne une diminution nette de la dopamine disponible : ceci renforce l'activité antagoniste de l'antipsychotique au niveau de la voie dopaminergique nigrostriée, avec un risque de syndrome extrapyramidal augmenté. En effet, les amphétamines telles que le MPH, diminuent la fixation de la RD aux récepteurs dopaminergiques D2 au niveau du striatum. Lors de la suspension du psychostimulant, il y aurait une liaison accrue de la RD aux récepteurs D2 du striatum, entraînant ainsi un risque de syndrome extrapyramidal (16).

➤ Dyskinésie lors du « switch » de la RD par du MPH (2)(72)(113)

Ces articles rapportent en tout quatre rapports de cas où l'arrêt brutal de la RD, remplacée par du MPH, a entraîné l'apparition d'une dyskinésie et d'une agitation.

Lors de l'ajout de RD, la dyskinésie tardive retrouvée chez un de nos patients déjà traité par MPH n'est pas aberrante au vu des données de la littérature. Elle s'est avérée résolutive, heureusement, à l'arrêt de la RD.

1.3.3.3.4. Autres effets secondaires

Nous retrouvons également d'autres effets indésirables sous bithérapie : énurésie, courbatures, céphalées et sudation.

Aucun d'entre eux n'a été rapporté dans les études recensées portant sur l'association MPH - RD.

Pour affiner la tolérance de cette bithérapie, **des études complémentaires, notamment à plus grande échelle et à plus long terme**, seraient nécessaires.

En effet, seules **les modifications du poids et de l'appétit**, ainsi que **les dyskinésies** sont retrouvées à la fois dans notre étude et dans quelques articles de la littérature...

Par ailleurs, peu d'explications physiopathologiques de ces effets indésirables existent à notre connaissance.

Nous allons maintenant nous intéresser aux caractéristiques générales de notre population.

2. Caractéristiques générales de notre échantillon

2.1. Effectif

Notre effectif de **44 patients** peut paraître un peu mince, en comparaison à certaines études sus-citées relatant l'emploi de l'association MPH - RD (Bramble et Cosgrove (20), Aman (7)). Il n'est pas non plus totalement dérisoire au regard d'autres publications : 50 patients pour Cosgrove (39) et 25 pour Armenteros et coll. (9).

De plus, les études visant à étudier cette bithérapie sont **rares, et aucune de celles mentionnées n'est française**. Seuls Coignoux et coll. ont publié un rapport de cas (patient présentant une schizophrénie infantile avec des symptômes type TDA/H) (34).

Notons également que nous ne pouvons pas certifier l'exhaustivité de notre recueil de patients, dans la mesure où nous avons fait appel à la mémoire des pédopsychiatres du pôle infanto-juvénile de Meurthe-et-Moselle Sud, connus pour avoir une expérience de la bithérapie.

Même si ce choix reste critiquable, nous allons discuter les résultats concernant le sexe, l'âge, le QI, les antécédents somatiques personnels et les facteurs Z, en fonction des diagnostics catégoriels prépondérants retrouvés dans chaque groupe, à savoir (schématiquement) :

- TDA/H pour le groupe MPH,
- TC, TDA/H et TED pour le groupe RD.

2.2. Sexe

2.2.1. Groupe MPH

Nous retrouvons plus de neuf garçons pour une fille.

Le sex-ratio largement en faveur des garçons n'est pas étonnant en regard des diagnostics posés initialement : TDA/H en extrême majorité. Or, **le TDA/H est plus fréquemment diagnostiqué chez les garçons** que chez les filles, avec un rapport de **trois à neuf garçons pour une fille** selon les études (88).

En fait, **le TDA/H chez les filles est certainement sous-évalué** : elles présenteraient en effet davantage de formes **sans hyperactivité (TDA : sans « H »)**, le trouble s'exprimant ainsi de façon moins explosive, entraînant moins de demandes de consultation (56)(127).

2.2.2. Groupe RD

Nous retrouvons plus de huit garçons pour une fille.

De même que pour le TDA/H, **le TC est plus fréquent chez les garçons** que les filles. De manière générale, **les garçons présentent plus de troubles du comportement extériorisés** que les filles (13)(18)(110).

Pour les TED, le sex-ratio est généralement évalué entre deux et quatre garçons pour une fille, avec une moyenne à trois pour une (84).

Le sex-ratio en faveur des garçons s'explique par les diagnostics retrouvés dans notre population, plus fréquents chez les garçons.

2.3. Âge

2.3.1. Groupe MPH

➤ Âge lors de la monothérapie

Presque deux patients sur trois avaient un âge compris entre six et huit ans, avec un pic d'âge à sept ans (un quart des patients).

Dans les classifications internationales actuelles, le TDA/H doit débiter **avant l'âge de sept ans** (88) : c'est un trouble particulièrement fréquent chez **l'enfant d'âge scolaire** (131). L'explication du pic d'âge réside également dans **l'AMM du MPH** : « **chez l'enfant de plus de six ans** » (132).

Malgré l'absence d'AMM chez l'enfant avant six ans, le MPH est cependant parfois prescrit chez les enfants d'âge préscolaire, comme le montrent les études de prescription réalisées aux Etats-Unis et en Europe. En revanche, l'effet thérapeutique semble moindre que celui observé pour les enfants plus âgés (81).

➤ Âge lors de la bithérapie

Nous observons schématiquement un décalage de deux ans entre la mise en place de la mono- et de la bithérapie.

Habituellement, le MPH entraîne une amélioration rapide et incontestable des symptômes du TDA/H (88). Manifestement, cette molécule seule n'a pas eu les effets escomptés dans notre population, ce qui va dans le sens de la sévérité des troubles évoquée précédemment.

2.3.2. Groupe RD

➤ Âge lors de la monothérapie

La moitié des patients avait un âge compris entre six et huit ans, avec un pic d'âge à six ans (un quart des patients).

Six ans correspond à l'âge moyen de l'entrée au cours préparatoire. Or, les troubles du comportement, au sens large, sont le deuxième grand motif d'inquiétude¹⁵ à l'école élémentaire (28). Peut-être est-ce l'exigence éducative de l'école élémentaire (par rapport à celle de l'école maternelle) qui a précipité le recours à un psychotrope « anti-impulsif » ?...

➤ Âge lors de la bithérapie

Nous observons schématiquement un décalage d'un an entre la mise en place de la mono- et de la bithérapie.

Ce recours rapide à la bithérapie vient corroborer l'idée de **la gravité des troubles** présentés par ces enfants : la question de prescrire **deux psychotropes pour des enfants ayant en moyenne dix ans** illustre la particulière sévérité des symptômes.

Soulignons que pour la majorité des patients de notre cohorte complète, **la bithérapie a été initiée avant leur adolescence.**

¹⁵ Le premier motif d'inquiétude à l'école élémentaire concerne les troubles des apprentissages (28).

2.4. Quotient intellectuel

2.4.1. Groupe MPH

Pour la quasi-totalité de nos patients, le QI était normal.

Ce résultat n'est pas étonnant **puisque les études retrouvent des capacités intellectuelles normales pour les enfants TDA/H**. Malgré leur efficience intellectuelle normale, ils peuvent toutefois se retrouver en échec scolaire, en raison des difficultés d'attention et de concentration (19).

2.4.2. Groupe RD

De même, le QI était normal pour quasiment tous les patients.

Les symptômes présentés par ce groupe relativement hétérogène ne sont donc pas à mettre sur le compte d'une déficience intellectuelle, dont on sait cependant qu'elle peut s'associer à des symptômes type TDA/H (81), à un TED (84), à des troubles affectifs, des conduites et du comportement (88)...

Pour la quasi-totalité de nos patients, **leurs troubles psychiatriques ne sont pas à mettre sur le compte d'une déficience intellectuelle.**

2.5. Comorbidités psychiatriques

2.5.1. Groupe MPH

Dans le groupe MPH, peu de patients présentaient une comorbidité psychiatrique.

Les comorbidités ont été discutées dans le paragraphe 1.1.4.1.2 (p. 141) et **certaines (telles que l'énurésie) sont finalement des comorbidités classiquement associées au TDA/H.**

2.5.2. Groupe RD

Dans le groupe RD, également peu de patients présentaient une comorbidité psychiatrique, la plus fréquente étant l'énurésie non organique (18,7%).

D'une part, ces patients ont déjà souvent un voire deux diagnostics associés de posés : il n'est donc pas surprenant de retrouver une faible proportion de comorbidités psychiatriques.

D'autre part, **l'énurésie** est un **symptôme fréquent**, qui concerne **10 à 15% des enfants**, avec **une nette prédominance masculine** (sex-ratio de deux pour un) (88). Outre son association fréquente au **TDA/H**, on la retrouve également chez les enfants présentant un :

- **Trouble des conduites** (88) ;
- **TED** : les travaux de Simonoff et coll., déjà cités, rapportaient 11% d'enfants énurétiques parmi les 112 enfants TED recensés dans leur étude (121).

2.6. Antécédents somatiques personnels

Soulignons d'emblée que nous ne pouvons assurer l'exhaustivité des antécédents somatiques présentés par nos patients, dans la mesure où ils ne sont pas toujours répertoriés dans les dossiers des patients.

De plus, le groupe d'antécédents somatiques « Autre » était trop hétérogène pour qu'une quelconque analyse puisse être faite à son propos.

De ce fait, nous nous étendrons relativement brièvement sur le sujet.

2.6.1. Groupe MPH

Un peu plus du tiers du groupe n'avait aucun antécédent somatique.

Environ un tiers avait un antécédent du groupe « Grossesse » ou « Prématurité ».

Parmi les facteurs de risque du TDA/H, on retrouve **un certain nombre de facteurs toxiques et périnataux**, qui vont influencer le développement des structures cérébrales du fœtus au cours de la grossesse et du bébé ultérieurement (62).

On retrouve notamment **les abus de substances** pendant la grossesse (alcool, tabac et autres toxiques), **la prématurité** et **le petit poids de naissance** (cf. Tableau 35 : *Facteurs de risque environnementaux du TDA/H, selon Gonon et coll. (62), page 186*).

Il aurait été intéressant de comparer nos résultats à ceux d'une population n'ayant bénéficié que d'un traitement par psychostimulant : nos patients présentent-ils davantage d'antécédents somatiques, notamment périnataux que les patients ne relevant pas d'une bithérapie ?

2.6.2. Groupe RD

Un quart des patients n'avait aucun antécédent.

37,5% des patients avait un antécédent du groupe « Grossesse », 18,7% étaient nés prématurément et 18,7% avaient un antécédent du groupe « Neurologie/Génétique ».

Au préalable, un constat au sujet de **la prématurité** : en 2001, en France, sur 778 000 naissances, 56 000 étaient prématurées, d'où **un taux d'incidence de la prématurité voisin de 7,2%** (89).

Sans effectuer une généralisation hâtive quant aux effets de la prématurité sur le développement ultérieur de l'enfant, notons simplement que nous retrouvons une incidence presque trois fois plus élevée dans le groupe RD (par rapport à l'incidence de la prématurité en France)...

Dans le paragraphe précédent, nous avons détaillé les facteurs de risque périnataux du TDA/H. Brièvement, quels sont ceux des TC et des TED décrits dans la littérature ?

➤ TC

Il est évident qu'un TC chez un enfant ne peut se résumer à des conséquences d'antécédents périnataux.

Cependant, Roskam et coll. ont rapporté des antécédents somatiques (non spécifiques) chez les enfants souffrant d'un trouble externalisé : **des séquelles de lésions périnatales (prématurité, souffrance fœtale aiguë...) et des maladies neurologiques** peuvent favoriser l'émergence ultérieure d'une impulsivité, d'une agitation et d'une agressivité (112).

➤ TED

Lenoir et coll. soulignent **la diversité des résultats des études visant à étudier les facteurs de risque périnataux dans les TED** : les seuls facteurs retrouvés les plus fréquemment de manière significative dans les études comparatives sont **les métrorragies du premier trimestre** (84). En pratique clinique, il est évident que cet antécédent n'est pas demandé systématiquement aux mères d'enfants souffrant d'un TED.

Par ailleurs, certains cas d'association de TED et de pathologies génétiques ont été décrits, mais ils ne font absolument pas la règle (84)(88)...

Nous n'avons pas réalisé de corrélations entre les diagnostics posés et les antécédents somatiques de nos patients. Mais selon une approche dimensionnelle, nous verrons ultérieurement que certains symptômes psychiatriques (impulsivité, hyperactivité, agressivité...), notamment ceux retrouvés dans les troubles externalisés, étaient retrouvés chez la quasi-totalité de nos patients.

Des antécédents somatiques, principalement périnataux, sont ainsi classiquement décrits dans les troubles externalisés de l'enfant (88)(112).

Ainsi, **les antécédents périnataux** (groupes « Grossesse » et « Prématurité ») **et ceux du groupe « Neurologie/Génétique » ont peut-être favorisé l'émergence des troubles psychiatriques dits « externalisés » de nos patients...**

Nous verrons ultérieurement qu'ils s'intègrent dans **un modèle polyfactoriel de compréhension des troubles externalisés de l'enfant** (p. 222).

Penchons-nous maintenant sur les caractéristiques psychosociales de notre population.

2.7. Facteurs Z de la CIM-10 : caractéristiques psychosociales et antécédents familiaux psychiatriques

Sans établir une causalité simpliste de type linéaire, il est évident que « la famille » joue un rôle fondamental aussi bien dans le développement normal d'un enfant que dans l'apparition de conduites psychopathologiques.

La présence d'au moins une caractéristique psychosociale était décrite pour 65% et 75% des patients des groupes MPH et RD respectivement.

Pour mémoire, les caractéristiques psychosociales retrouvées fréquemment chez nos patients étaient :

- Difficultés liées à l'entourage immédiat (presque 40% pour le groupe MPH ; presque la moitié pour le groupe RD) ;
- Difficultés liées à une enfance malheureuse (14,3% pour le groupe MPH ; 12,5% pour le groupe RD) ;
- Difficultés liées à l'éducation (10,7% pour le groupe MPH ; 18,7% pour le groupe RD).

Quant aux antécédents familiaux psychiatriques, on les retrouvait chez presque 40% et 20% des patients des groupes MPH et RD respectivement.

Les premières études du retentissement des facteurs psychosociaux sur le développement psychologique de l'enfant ont confirmé leur impact, mais sans préciser le type de trouble développé associé à ces facteurs. Selon Rutter et coll. (1976), **six facteurs**, appelés **facteurs d'adversité**, étaient corrélés au développement d'un trouble psychiatrique chez l'enfant : discorde conjugale, faible niveau socio-économique, famille nombreuse, criminalité paternelle, trouble mental maternel et placement en foyer (130).

Pour certaines perturbations, la famille apparaît comme le facteur causal essentiel (exemple du tableau « d'hospitalisme » décrit par Spitz, lors de grande carence affective).

Plus récemment, en 2007, Nicolis et coll. ont analysé les facteurs de risque familiaux et psychosociaux chez 110 adolescents hospitalisés en unité de crise (96). Parmi les facteurs psychosociaux, tous diagnostics confondus, étaient retrouvés : parents divorcés (55% des adolescents), antécédents de maltraitance (39%) et antécédents d'abus sexuels (23%).

2.7.1. Groupe MPH

Les caractéristiques psychosociales de nos patients ont-elles favorisé l'émergence de TDA/H sévères, de TDA/H comorbides ?

D'une part, la plupart des études montre que le fonctionnement familial des enfants souffrant d'un TDA/H est **plus conflictuel, plus perturbé et présente un niveau de stress plus élevé** que celui des autres enfants. Selon certains auteurs, le fonctionnement familial s'améliore lorsque l'enfant est sous psychostimulant (83).

Dans leur article récent sur le TDA/H, Gonon et coll. présentent, de manière hiérarchisée, un tableau répertoriant **les facteurs environnementaux jouant un rôle dans la survenue du TDA/H** (cf. Tableau 35 : en **gras**, apparaissent les principaux facteurs de risque) (62). Il reste toutefois difficile de savoir si ces perturbations psychosociales sont la cause ou la conséquence du trouble.

<u>FACTEURS TOXIQUES ET PERINATAUX</u> influençant le cerveau au cours de la grossesse ou du développement	▪ Alcool, tabac et autres abus de substances pendant la grossesse ▪ Exposition à des niveaux excessifs de plomb ▪ Malnutrition ▪ Prématurité, petit poids de naissance
<u>VARIABLES MICRO-ENVIRONNEMENTALES : FACTEURS FAMILIAUX</u> influençant l'enfant et/ou sa famille de manière proximale	▪ Faible niveau socio-économique ▪ Faible niveau d'éducation des parents ▪ Séparation précoce ▪ Mère isolée, père absent ▪ Maternité précoce ▪ Abus sexuel et/ou maltraitance ▪ <u>Violence familiale</u> et/ou alcoolisme ▪ Parents présentant un trouble mental (dépression maternelle, personnalité antisociale) ▪ <u>Utilisation parentale de punitions excessives par opposition aux encouragements</u>
<u>VARIABLES MACRO-ENVIRONNEMENTALES : FACTEURS CULTURELS</u> dont l'influence se situe à un niveau plus général	▪ Résidence urbaine ▪ <u>Minorité en situation sociale d'exclusion ou de discrimination</u> ▪ Exclusion scolaire qui favorise le désavantage social et la mésestime de soi ▪ <u>Culture violente et compétitive</u> ▪ Exposition excessive à la télévision (surtout entre un et trois ans)

Tableau 35 : Facteurs de risque environnementaux du TDA/H, selon Gonon et coll. (62)

En gras : principaux facteurs de risque du TDA/H / Soulignés : facteurs de risque de TDA/H comorbide d'un TC

D'autre part, la complexité du tableau symptomatique (TDA/H et comorbidité(s) fréquente(s)) est généralement associée à des perturbations du fonctionnement familial. **Plus les troubles associés au TDA/H sont nombreux et sévères, plus la qualité du fonctionnement familial est affectée (83). Les comorbidités seraient ainsi de véritables marqueurs d'un environnement psychosocial difficile.**

Une étude prospective menée en 2001 par Shaw et coll. rapporte que **les enfants souffrant d'un TDA/H comorbide sont exposés à des facteurs psychosociaux plus sévères et envahissants que les enfants hyperactifs sans trouble comorbide (130).**

- Plus précisément, selon Fourneret et coll., la comorbidité du TDA/H avec les troubles des conduites dépend également de facteurs environnementaux (couplés à des facteurs génétiques) (52) : dans le Tableau 35, ils apparaissent soulignés en pointillés.
- De même, la présence de troubles anxieux et de troubles de l'humeur comorbides avec le TDA/H serait associée à davantage de stress personnel et familial (83).

Enfin, il est reconnu que le TDA/H de l'enfant persiste chez l'adulte dans 30 à 80% des cas selon les études ; la présence **d'un comportement antisocial et de troubles psychiques chez les parents** représente un facteur de risque vis-à-vis de la persistance du TDA/H à l'âge adulte (62).

Ainsi, dans une perspective développementale, l'environnement social influence donc non seulement la survenue du TDA/H et de ses comorbidités, mais également son évolution.

Les caractéristiques psychosociales de notre population se rapprochent grandement des facteurs de risque listés par Gonon, répertoriés dans le Tableau 35. Cependant, dans notre recueil de données, nous n'avons pas relevé le niveau socio-économique des parents, leur niveau d'éducation, le statut du couple (divorcé ou non), l'âge de la mère à la naissance de l'enfant, etc....

Même s'il est illusoire de vouloir les relier par une causalité de type linéaire, **les conditions environnementales de nos patients ont certainement participé à la sévérité des TDA/H et à leurs comorbidités.**

Quant aux **troubles de l'attachement**, comorbides de TDA/H dans notre population, la CIM-10 souligne qu'ils sont « *probablement lié[s] directement à **une carence évidente, à des abus ou à des mauvais traitements de la part des parents*** » : ces facteurs étiologiques sont recensés dans les « **difficultés liées à une enfance malheureuse** »¹⁶, retrouvés à 14,3 % dans le groupe MPH (104).

En ce sens, les comorbidités du TDA/H retrouvées chez nos patients corroborent l'idée d'un environnement psychosocial particulièrement difficile.

Par ailleurs, nous ne pouvons assurer que toute caractéristique psychosociale ait été systématiquement cotée par les cliniciens via la CIM-10 (dans un groupe comme dans l'autre).

¹⁶ Difficultés liées à une enfance malheureuse : facteurs Z61.x de la CIM-10 (104).

2.7.2. Groupe RD

➤ Trouble des conduites

Cohen a détaillé la **contribution des variables environnementales aux troubles externalisés** (33) : nous retrouvons les mêmes que celles présentées dans le Tableau 35.

Marcelli, quant à lui, note qu'au niveau de l'environnement des enfants souffrant d'un TC, sont souvent mis en évidence des schèmes d'interaction déviants et précocement intériorisés ; il ajoute : « *l'externalisation des conflits, mode réactionnel privilégié du sujet dit « caractériel* », n'est souvent que la reprise par ce sujet du mode d'interaction habituelle de son entourage » (88). Ces schèmes d'interaction déviants correspondent aux variables micro-environnementales décrites par Cohen (33).

➤ TED

La littérature sur l'environnement familial des enfants psychotiques est riche, mais presque exclusivement orientée sur l'étude des parents d'enfants autistes. De nos jours, Marcelli souligne qu'il est totalement artificiel de définir une « *typologie caractérielle* » des parents d'enfants psychotiques : **faire le tri entre les réactions parentales à la psychose de leur enfant et la causalité parentale de la psychose infantile, reste habituellement du domaine de l'impossible** (88).

Toutefois, la qualité de la famille apparaît comme un facteur pouvant influencer le pronostic : **une pathologie psychiatrique parentale, des parents séparés ou absents et l'absence de soutien maternel sont des facteurs de mauvais pronostic** (88).

Au vu des données de la littérature, il n'est donc pas surprenant que nous retrouvions des caractéristiques psychosociales et des antécédents familiaux psychiatriques chez les patients du groupe RD.

L'environnement familial perturbé a sans doute favorisé l'émergence de symptômes types TDA/H, de troubles du comportement, « justifiant » par la suite le recours au MPH.

En ce sens, il ne s'agirait pas « d'authentiques TDA/H » mais plutôt de **manifestations hyperactives s'intégrant dans des tableaux psychopathologiques complexes**, où les **facteurs environnementaux** ont eu probablement toute leur importance...

2.8. Suivi antérieur

Dans les deux groupes, environ neuf patients sur dix bénéficiaient d'un suivi antérieur à la bithérapie, réalisé par un professionnel autre que celui à l'origine de la prescription de MPH - RD.

L'âge moyen des 44 enfants lors de la bithérapie étant de dix ans, ce constat laisse supposer que les troubles ont commencé antérieurement. Il aurait été intéressant de connaître l'âge du premier contact avec un professionnel de l'enfance et la nature du suivi.

Par ailleurs, une autre explication réside dans ce constat : tout comme les autres spécialités, la pédopsychiatrie est touchée par **le phénomène d'hyperspécialisation** (76). C'est ainsi que certains cliniciens, ayant peu l'habitude de manier des psychotropes chez l'enfant n'hésitent plus à « demander un avis » auprès de pédopsychiatres sur-spécialisés. A titre d'exemple, le Professeur Kabuth¹⁷ est régulièrement sollicité pour un avis concernant un enfant supposé TDA/H et est ainsi amené à initier une prescription de Ritaline®, voire secondairement d'y ajouter du Risperdal®...

2.9. Autre suivi

Dans les deux groupes, la plupart des patients avait un suivi concomitant à la bithérapie.

➤ TDA/H

Le traitement du TDA/H est multimodal : lorsqu'une prescription de psychostimulant est nécessaire, elle s'accompagne toujours d'un soutien psychothérapique et/ou rééducatif (rééducation psychomotrice et/ou orthophonique) (88).

➤ TC

A l'instar du TDA/H, le traitement du TC est multifocal. Aucun traitement ne peut à lui seul être efficace dans la prise en charge du TC. Gérardin et coll. envisagent une prescription médicamenteuse lorsque le TC persiste ou bien lorsqu'il est comorbide d'une pathologie psychiatrique accessible à un traitement médicamenteux (57).

¹⁷ Chef du service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent à l'hôpital Brabois Enfants - CHU Nancy, CPN

➤ **TED**

Il est évident que la prise en charge d'un enfant souffrant d'un TED ne peut se réduire à une prescription de psychotropes. Pour Lenoir et coll., la prise en charge des enfants souffrant d'un TED associe quatre grands principes (84) :

- Une approche médicale :
 - Diagnostic et traitement des pathologies associées,
 - Si besoin, traitement pharmacologique en cas de graves troubles du comportement ;
- Une approche éducative : apprentissage de l'autonomie quotidienne, socialisation, éveil sensoriel... ;
- Une approche rééducative, dont le but est d'augmenter les fonctions de communication ;
- Une approche psychologique pour l'enfant et sa famille.

D'une part, la prise en charge des pathologies présentées par nos patients se veut multimodale, ce qui explique un suivi concomitant à la bithérapie.

D'autre part, les patients de cette étude présentent des troubles relativement sévères et nous ne sommes pas étonnée de constater qu'ils aient recours à divers suivis.

Enfin, le phénomène d'hyperspécialisation développé dans le paragraphe précédent **a également certainement contribué à l'existence de ces suivis concomitants** : l'enfant continuant par exemple son suivi initial dans son CMP de secteur, tout en venant consulter à intervalles plus larges le médecin initiateur de la prescription.

3. Traitement chimiothérapique des patients de l'étude

3.1. Posologies de méthylphénidate et de rispéridone

3.1.1. Groupe MPH

Lors de l'initiation du MPH, la moitié des patients commençait à 10 mg par jour. Au cours de la monothérapie, les posologies augmentaient : plus de la moitié des patients recevaient entre 20 mg et 30 mg de MPH par jour.

Le Vidal® recommande de commencer **le traitement par de faibles doses, qui seront augmentées graduellement toutes les semaines** : « *Débuter le traitement avec ½ comprimé à 10 mg 2 fois par jour (par exemple au petit déjeuner et au repas de midi)* ». « *En règle générale, la posologie ne dépassera pas 1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises, jusqu'à une dose maximale de 60 mg/j* » (132).

Le poids n'est pas une donnée qui a été relevée dans l'étude ; cependant, avant de passer à la monothérapie, les posologies de MPH ont été augmentées « raisonnablement » et aucun clinicien n'a prescrit des posologies hors AMM.

Entre la mono- et la bithérapie, nous constatons une légère augmentation des posologies de MPH, avec une posologie maximale (en bithérapie) comprise entre 30 et 40 mg pour deux tiers des patients.

La poursuite de l'augmentation des doses de MPH s'explique sans doute, d'une part, par **la croissance staturo-pondérale** liée au développement normal des enfants et d'autre part, par **la sévérité des troubles**.

Ajoutons cependant que les posologies de MPH lors de la bithérapie se situent toutes dans la fourchette des doses recommandées par *le Vidal®* (132).

Presque 80% des patients bénéficiaient d'une prescription initiale de RD à 0,5 mg, avec une nette tendance à l'augmentation des doses par la suite (moyenne à 1 mg $\pm$ 0,6).

Avant la révision des indications de RD chez les enfants, la posologie précisée dans *le Vidal®* variait d'une part, selon l'origine des troubles du comportement et d'autre part, selon le poids de l'enfant (3) :

	Retard mental		TED	
	Poids < 50 kg	Poids ≥ 50 kg	Poids < 20 kg	Poids ≥ 20 kg
Posologie initiale quotidienne	0,25 mg	0,50 mg	0,25 mg	0,50 mg
Posologie optimale quotidienne (bornes inférieure et supérieure)	0,50 mg (0,25 – 0,75 mg)	1 mg (0,5 – 1,5 mg)	Entre 1 et 3 mg (en fonction du poids de l'enfant, sans précision supplémentaire)	

Tableau 36 : Posologies selon l'AMM de RD – Vidal® 2009

Les doses de RD étaient ainsi plus importantes dans les cas des troubles du comportement observés dans les TED.

Les posologies de l'AMM actuelle sont les mêmes que les précédentes préconisées en cas de retard mental (puisque l'AMM dans les TED n'a pas été reconduite).

Lors de la bithérapie, les enfants du groupe MPH étaient âgés en moyenne de 10 ans. Si l'on considère que le poids moyen d'un enfant de 10 ans est de 30 kg (selon les références OMS), nous constatons que **les posologies de RD étaient celles utilisées dans les TED pour des enfants de poids supérieur à 20 kg.**

3.1.2. Groupe RD

Lors de l'initiation de la RD, les trois quarts des patients commençaient à 0,5 mg par jour. Au cours du traitement, les posologies augmentaient : 87,5% des patients bénéficiaient d'une posologie quotidienne de RD de 1 mg ± 0,5 mg.

Le constat est le même que celui fait pour les patients du groupe MPH : lors de la monothérapie, les enfants du groupe RD étaient âgés en moyenne de 9 ans (donc pesaient plus de 20 kg), et la grande majorité recevait d'emblée 0,5 mg de RD. **Les posologies de RD étaient ainsi les mêmes que celles utilisées dans les TED, pour des enfants pesant plus de 20 kg.**

Pour les posologies initiales de MPH, on retrouvait globalement deux tendances : soit une prescription initiale de 10 mg, soit de 20 mg. Par la suite, les posologies augmentaient, avec une moyenne à 25,6 mg.

Les remarques sont les mêmes que celles faites pour le groupe MPH.

3.2. Durée de la monothérapie

Dans le groupe MPH, la durée de la monothérapie était très variable d'un patient à l'autre. En revanche, 95% des patients du groupe RD avaient une durée de monothérapie inférieure à 15 mois.

Le recours rapide à la bithérapie dans le groupe RD va dans le sens de **la gravité des troubles** présentés par les patients de ce groupe. Il peut s'expliquer également par la puissance moindre de la RD en termes de réussite scolaire.

Par ailleurs, pour deux patients du groupe RD, la durée de la monothérapie était très courte (inférieure à trois semaines) : celle-ci a été instaurée au cours de séjour **d'hospitalisation**. Le point commun entre ces deux patients était un diagnostic de TC (sans TDA/H ni TED), dans un contexte d'environnement familial particulièrement difficile (très carencé, peu étayant, instable, violent). Ces précisions viennent corroborer **l'importance du milieu familial dans l'apparition de conduites psychopathologiques chez l'enfant et l'adolescent**.

3.3. Evolution et durée de la bithérapie

Dans les deux groupes, schématiquement, le nombre de patients poursuivant la bithérapie était sensiblement identique au nombre de patients chez lesquels elle était suspendue (arrêt qui se faisait en majorité au bout de moins de 14 mois).

La question qui en découle est : **pourquoi retrouve-t-on autant de suspensions de bithérapie, alors que les cliniciens étaient, pour la plupart, globalement satisfaits des résultats de l'association médicamenteuse ?**

Pour répondre à cette question, nous avons analysé les réponses à la question ouverte de notre questionnaire¹⁸.

La principale raison d'arrêt du traitement était l'apparition d'effets secondaires, (un peu moins du tiers des causes d'arrêt), avec la prise de poids en particulier. Cela signifie que **l'apparition d'effets indésirables a limité l'utilisation de l'association MPH - RD, bien que les cliniciens fussent satisfaits de ses effets sur les symptômes psychiatriques.**

Le deuxième motif d'arrêt de la bithérapie était la non-observance thérapeutique, dans un contexte de mauvaise compliance de l'enfant et/ou de la famille (24%).

Venait ensuite, pour 20% des patients, l'arrêt de la bithérapie lors de leur entrée en ITEP¹⁹, en relation avec un médecin non adepte de cette thérapeutique.

Pour une analyse plus précise, **il aurait été intéressant de faire apparaître clairement dans notre questionnaire une question au sujet du motif d'arrêt de l'association médicamenteuse**, le cas échéant.

¹⁸ Les cliniciens ont parfois exposé les raisons d'arrêt de la bithérapie dans leurs réponses à la question ouverte du questionnaire : « *Pourriez-vous justifier en quelques mots la mise en place de l'association chez ce patient ?* ».

¹⁹ ITEP : Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique

3.4. Forme du méthylphénidate au cours de la bithérapie

Schématiquement, nous retrouvons avec le temps, une augmentation des prescriptions des formes de MPH à libération prolongée (Ritaline® LP ou Concerta® LP).

Voici un petit rappel de la pharmacocinétique des différentes formes de MPH.

- **MPH à Libération Immédiate (LI) : Ritaline®**

La concentration sérique maximale est atteinte en deux heures et diminue de moitié deux heures plus tard. Les effets cliniques sont maximaux au pic de concentration puis diminuent progressivement, ce qui explique que deux à trois prises quotidiennes (voire parfois une quatrième pour les devoirs du soir...) soient nécessaires avec le MPH à libération immédiate, pour assurer une efficacité le temps de la journée scolaire (81).

La pharmacocinétique du MPH à libération immédiate mime en fait les variations normales de concentration d'un enfant d'âge scolaire, au cours de la journée (pour la matinée : concentration maximale vers dix heures, puis diminution progressive).

- **MPH à Libération Prolongée (LP) :**

- **Ritaline® LP :**

Elle a une durée d'action de huit heures et mime la double prise à quatre heures d'intervalle de la Ritaline® LI, avec des fluctuations journalières des concentrations plasmatiques moindres (81).

- **Concerta® LP :**

Il a une durée d'action de douze heures ; ce comprimé osmotique (système OROS®) génère un profil cinétique ascendant avec une prise quotidienne unique : l'enveloppe extérieure libère immédiatement une petite quantité de MPH, suivie d'une libération prolongée ascendante. Le pic de concentration plasmatique apparaît donc sept à neuf heures après la prise (81).

Le MPH à LP est d'autant plus efficace que l'enfant augmente en âge. En effet, sa pharmacocinétique mime également la concentration de l'enfant plus âgé et de l'adolescent : les variations de l'attention et de la concentration sont moindres au fur et mesure que l'enfant grandit, et l'enfant devient concentré plus longtemps avec l'âge.

Ces raisons viennent sans doute expliquer l'augmentation des prescriptions de MPH à LP avec le temps.

Depuis le premier mars 2011, une nouvelle forme commerciale du méthylphénidate existe : il s'agit du **Quasym® LP**, commercialisé par les laboratoires Shire. Le Quasym® LP associe une formulation à libération immédiate (30% de la dose) et une formulation à libération prolongée (70% de la dose). La fraction LP est prévue pour maintenir l'effet du traitement pendant tout l'après-midi, sans qu'il ne soit nécessaire d'administrer une prise en milieu de journée. Cette forme de LP permet d'atteindre des taux plasmatiques compatibles avec un effet thérapeutique pendant une période de huit heures environ (70).

Aucun patient de notre étude n'a bénéficié de cette forme de MPH, du fait des dates d'inclusion de notre population (octobre à décembre 2009).

3.5. Lieu d'initiation de la bithérapie

Dans les deux groupes, la majorité des bithérapies était initiée lors de consultations ambulatoires, principalement par le même médecin, le Professeur B. Kabuth.

D'une part, le phénomène d'**hyperspécialisation** des spécialités, en l'occurrence ici de la pédopsychiatrie, fait que le Professeur Kabuth, dont l'activité clinique est essentiellement tournée vers les consultations ambulatoires au CHU de Nancy, est régulièrement sollicité pour donner un avis au sujet d'un enfant supposé TDA/H, et est donc ainsi amené à initier une prescription de MPH (76).

D'autre part, **l'expérience américaine du Professeur Kabuth** joue peut-être sur « sa moindre réticence » à prescrire deux psychotropes à des enfants présentant des troubles particulièrement sévères. En effet, ayant vécu une expérience pendant un an en Californie du Nord dans le service de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent à l'université de Stanford, il a été frappé de constater que des enfants, mêmes jeunes, avec des troubles psychologiques sévères, pouvaient recevoir trois, voire quatre médications en même temps, et que ces pratiques convenaient à tous, y compris aux parents (76) !

3.6. Autre traitement

Dans les groupes MPH et RD, 3,6% et 25% des patients recevaient respectivement un psychotrope en plus de l'association MPH - RD (soit un et quatre patients respectivement).

Les psychotropes en question étaient la cyamémazine (Tercian®) pour quatre patients et la propériciazine (Neuleptil®) pour un patient, tous deux ayant l'AMM chez l'enfant dans les « **troubles graves du comportement avec agitation et agressivité** »²⁰ : ils sont utilisés pour **leurs propriétés antihistaminiques sédatives** (132).

Même si nous n'avons pas réalisé de tests statistiques de comparaison, nous remarquons que pour les patients du groupe RD, les cliniciens ont plus souvent ajouté un autre neuroleptique, que pour ceux du groupe MPH. **Prescrire trois psychotropes**, dont deux pour des troubles graves du comportement **à des enfants ayant en moyenne dix ans**, illustre la **particulière gravité des troubles...**

²⁰ AMM chez l'enfant de plus de six ans pour la cyamémazine, de plus de trois ans pour la propériciazine (132).

3.7. Impression clinique globale

Hormis pour quatre patients, pour les 40 autres, les cliniciens donnaient à la bithérapie « une note » supérieure à 5/10. Pour presque deux tiers des patients (63,6%), l'ICG était supérieure ou égale à 7.

Dans l'ensemble de notre échantillon, **pour environ deux tiers des patients**, les cliniciens étaient ainsi **satisfaits voire très satisfaits** des effets de la bithérapie. Ce résultat corrobore l'analyse des effets de la bithérapie sur les symptômes psychiatriques (cf. p. 169).

Pour trois patients sur les quatre ayant une note inférieure à la moyenne, la mauvaise ICG était directement reliée à **l'inefficacité de la bithérapie** dans différents contextes :

- **Situation familiale trop dégradée** selon les cliniciens (deux patients) : cet échec signe les limites des interventions médicamenteuses, notamment lorsque l'environnement familial fait défaut ;
- Echec de l'ajout de RD au MPH pour un patient présentant **un TDAH comorbide de stéréotypies motrices des bras et des tics du visage** : le pimozide (Orap®), ayant pourtant l'AMM chez l'enfant de plus de six ans dans les tics et la maladie de Gilles de la Tourette, avait déjà auparavant été inefficace chez cet enfant (132)...

3.8. Jugement des parents

Dans les groupes MPH et RD, l'alliance du thérapeute avec les parents était jugée bonne dans 79% et 56% des cas respectivement.

De manière générale, la qualité de l'alliance thérapeutique est extrêmement importante dans la progression d'un travail thérapeutique (15). En pédopsychiatrie, la motivation et l'engagement de la famille apparaissent comme des facteurs prédictifs de l'issue thérapeutique des enfants (120).

Dans notre étude, n'ayant pas réalisé de corrélations, nous ne pouvons savoir s'il existe un lien entre une bonne alliance du thérapeute avec les parents et une évolution positive des troubles de l'enfant. Les « mauvaises alliances », surtout dans le groupe RD, ont-elles participé à la pérennisation des troubles, à la mauvaise ICG ?

Dans les deux groupes, plus d'un tiers des parents avait un regard ambivalent sur la bithérapie et la plupart n'était pas demandeur de l'association médicamenteuse.

Nous venons d'évoquer (p. 198) les pratiques américaines, avec notamment l'acceptation par tous (parents et soignants) de prescrire plusieurs psychotropes aux enfants présentant des troubles psychologiques sévères (76). En France, les mentalités sont différentes : l'ambivalence relativement marquée des parents révèle peut-être **leur culpabilité** d'accepter la prescription de deux psychotropes à leur enfant...

Les « parents demandeurs » de la bithérapie étaient sans doute complètement « dépassés » par les troubles de leur enfant.

4. Profil clinique de nos patients : d'une analyse dimensionnelle à un diagnostic de structure...

4.1. Approche dimensionnelle : symptômes psychiatriques des 44 patients *avant* la monothérapie

Avant la monothérapie, la totalité des patients du groupe MPH présentait une impulsivité et une inattention ; plus de neuf sur dix étaient hyperactifs.

Cette approche symptomatique des troubles vient confirmer notre conclusion de l'approche catégorielle, précisant **le côté homogène du groupe MPH en termes de symptômes TDA/H**.

Par ailleurs, l'hyperactivité non retrouvée chez tous les patients vient sans doute étayer la vision du DSM-IV, différenciant trois formes cliniques du TDA/H : la forme « inattention prédominante », la forme « hyperactivité-impulsivité prédominante » et la forme « mixte », d'où la justification de l'anagramme TDA/H avec le symbole « / » (10).

Avant la monothérapie :

- plus de la moitié des patients du groupe MPH présentait des conduites antisociales, de l'agressivité, des manifestations d'opposition/provocation et de l'anxiété ;
- plus de 80% des patients du groupe RD présentaient impulsivité, inattention, hyperactivité, conduites antisociales et agressivité. Plus des deux tiers étaient anxieux.

Ces résultats nous amènent à quelques constats.

Le premier est **la proportion plus importante de patients avec conduites antisociales et agressivité dans le groupe RD** (plus de 80%). Ceci rejoint l'idée exposée précédemment d'une « **plus forte gravité** » des troubles présentés par les patients du **groupe RD**.

Le deuxième est que, mis à part les conduites antisociales et l'agressivité, les proportions de patients présentant : **symptômes du TDA/H, anxiété, troubles de l'humeur et du sommeil**, et même **symptômes psychotiques**, sont sensiblement **équivalentes dans les deux groupes**.

Par ailleurs, dans le groupe MPH, l'approche catégorielle relevait moins de troubles des conduites (un tiers des cas, si l'on additionne les pourcentages de TC et de troubles mixtes) et beaucoup moins d'enfants hyperanxieux (4,2%), que ne le fait apparaître l'approche dimensionnelle.

Ces remarques viennent prouver **les limites d'une approche catégorielle**, avec l'idée du **caractère transnosographique** de beaucoup de symptômes psychiatriques. En effet, certains symptômes, qui n'ont rien de spécifique aux catégories diagnostiques employées, jettent un doute sur la pertinence du découpage des entités catégorielles, telles qu'elles sont définies dans le DSM-IV ou la CIM-10 (8).

Les limites de l'approche catégorielle sont d'autant plus mises en exergue par la présence de symptômes de la lignée psychotique chez près d'un quart des patients du groupe MPH, alors qu'aucun n'avait un diagnostic relevant d'un quelconque TED lors de la monothérapie... On peut aussi imaginer que le côté **rétrospectif** de l'étude a, en quelque sorte, « autorisé » les cliniciens à (s') avouer dans l'après-coup la présence de symptômes psychotiques, même a minima, avant toute prescription médicamenteuse.

En ce sens, **l'approche dimensionnelle permet surtout d'affiner la clinique psychiatrique.**

L'approche dimensionnelle nous a permis de constater que **les symptômes du TDA/H étaient retrouvés chez la quasi-totalité de nos patients**, groupes MPH et RD confondus, **quelque soit finalement leur(s) diagnostic(s) catégoriel(s).**

Dans la mesure où tous les patients n'ont pas un diagnostic initial de TDA/H (principalement ceux du groupe RD), où le diagnostic de TDA/H se voit attribuer des comorbidités et peut même « disparaître » au profit d'un diagnostic de TED avec le temps, nous nous sommes interrogée sur **la question de « l'hyperactivité ».**

4.2. « L'hyperactivité », un symptôme aspécifique

Lors de la bithérapie, dans les deux groupes, plus aucun patient ne présentait une forme de TDA/H pur. Tous étaient comorbides d'une autre entité pathologique (trouble mixte, TC, trouble de l'attachement...).

Pourquoi les tableaux diagnostiques de nos patients se sont-ils « complexifiés » avec le temps ? Cette question nous amène à préciser les courants de la littérature existant au sujet de l'hyperactivité chez l'enfant.

En pédopsychiatrie, les demandes de consultation pour « hyperactivité », avec ou sans trouble de l'attention, sont en nette augmentation depuis ces dernières années (40).

Globalement, la plupart, sinon **tous les troubles psychopathologiques de l'enfant peuvent se révéler par des troubles du comportement à type d'instabilité psychomotrice, et ceci d'autant plus que l'enfant est jeune** et peu susceptible de recourir au langage pour exprimer son malaise ou sa souffrance (51). La majorité des pédopsychiatres français préfère retenir le **caractère transnosographique de l'hyperactivité**.

Ainsi, surtout chez les jeunes enfants, il est difficile de situer la limite entre ce qui correspondrait à un trouble pathologique et les variations de la normale (25).

Par ailleurs, **un comportement hyperactif et inattentif peut s'observer isolément** ; mais des symptômes analogues s'observent aussi chez des enfants qui présentent, en même temps, **d'autres manifestations**. Nous avons déjà noté que le DSM-IV signalait l'association fréquente du TDA/H avec d'autres troubles, considérés sous l'angle de la « comorbidité », sans que cela ne modifie la décision diagnostique (10). Cette juxtaposition de plusieurs diagnostics apparaît clairement dans les études américaines.

Mais **le risque d'une approche type DSM ou CIM est le cumul des comorbidités**, sans unifier de manière cohérente les symptômes de l'enfant autour d'un même noyau psychopathologique.

De son point de vue, la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA) classe les troubles hyperkinétiques dans son chapitre 7 intitulé : « *Troubles des conduites et des comportements* ». Elle insiste sur l'importance « *de*

rechercher dans quels cas cette symptomatologie peut s'intégrer dans l'une des quatre premières catégories », qui sont : autisme et psychoses, troubles névrotiques, pathologies limites et troubles réactionnels (93) ; à ce titre, **le diagnostic de trouble hyperkinétique n'est qu'une catégorie complémentaire du diagnostic structural** (59). Ainsi, l'identification du caractère psychotique, névrotique, narcissique ou réactionnel du trouble hyperkinétique constitue le premier temps de la démarche diagnostique.

Des auteurs tels que Bursztejn, soulignent qu'il serait plus pertinent de considérer, qu'à côté des cas d'hyperactivité « pure », relativement minoritaires, où l'hypothèse étiopathogénique d'un désordre cognitif a toute sa place, existent d'autres cas dans lesquels l'agitation instable vient s'intégrer à un tableau clinique complexe, auquel d'autres troubles du comportement, des symptômes anxieux, dépressifs ou hypomaniaques confèrent une signification psychopathologique tout autre (25). Bursztejn suppose que l'existence de ces tableaux complexes a conduit les auteurs de la CIM-10 à introduire la catégorie diagnostique F92 : Trouble mixte des conduites et des émotions.

En résumé, deux approches du TDA/H coexistent :

- Celle de **l'école anglo-saxonne** qui considère le TDA/H comme **une entité syndromique à part entière**, d'où les items très comportementaux du DSM-IV : du fait de la forte héritabilité²¹ du trouble, estimée souvent à 80% (62)(63), cette approche privilégie **les aspects neurobiologiques, neurocognitifs et neurodéveloppementaux** du trouble (**approche lésionnelle**) et prône avant tout une prescription de **psychostimulants** (32)(40) ;
- **L'école française**, quant à elle, **privilégie les aspects plus psychodynamiques et relationnels précoces** et s'interroge sur le sens des troubles hyperkinétiques (4).

²¹ L'héritabilité correspond au pourcentage d'explication de la maladie due aux différences (polymorphismes) interindividuelles du génome (63) : il s'agit donc d'une donnée statistique, évaluant la part des facteurs génétiques dans la probabilité d'apparition d'un trait phénotypique donné, au sein d'une population donnée. Autrement dit, il s'agit de la proportion du génotype dans le phénotype d'une population.

Au vu de la présence systématique de comorbidités, il paraît évident que **notre population ne peut se résumer à des patients souffrant d'un TDA/H au sens anglo-saxon** du terme. Nous ne remettons pas en cause une étiologie lésionnelle possible chez nos patients, qui pourrait expliquer en partie la symptomatologie TDA/H ; cependant, du fait de **la présence constante de comorbidités et d'un environnement familial souvent perturbé**, les symptômes TDA/H de nos patients viennent s'intégrer dans des **tableaux cliniques et psychopathologiques plus complexes**.

Concernant « la disparition » des diagnostics de TDA/H pur lors de la bithérapie, on peut imaginer que **le jugement des cliniciens s'est « affiné » au cours du suivi** de l'enfant, permettant ainsi de **situer le trouble hyperkinétique dans un tableau clinique plus complexe**.

Ces données vont dans le sens de Bursztejn et Golse qui proposent **un modèle polyfactoriel** de l'hyperactivité, intégrant des dimensions génétiques et neurobiologiques, couplées à des facteurs liés à l'environnement psychosocial, d'où découle **une approche multimodale** (23).

Ainsi, **la dysrégulation de la motricité** apparaît comme une sorte de « **voie finale commune** », sur laquelle interviennent **des facteurs d'ordre neurobiologique et psychopathologique** (23).

Les données du questionnaire de notre étude et la cotation des diagnostics via la CIM-10 viennent limiter une approche psychopathologique subtile ; cependant, nous nous sommes demandé **à quels diagnostics structuraux pouvait se rattacher « l'hyperactivité » de nos patients**.

Pour tenter d'apporter une réponse partielle à cette question, nous nous sommes aidée du tableau d'équivalences diagnostiques dressées entre la CFTMEA-R-2000 et la CIM-10 (cf. Annexe 2), de l'évolution des diagnostics posés entre la mono- et la bithérapie et des réponses données à la question ouverte de notre questionnaire²².

²² « Pourriez-vous justifier en quelques mots la mise en place de l'association chez ce patient ? »

4.3. Diagnostic structural

Parler de diagnostic structural renvoie sur un plan nosologique à la CFTMEA et donc indirectement à une orientation psychodynamique (93).

Toutefois, étant donné que l'essentiel des diagnostics ont été posés via la CIM-10, nous resterons **prudente** sur l'analyse de la structure sous-jacente, car la CIM-10 reste une classification descriptive, qui ne présume pas d'une quelconque organisation psychopathologique.

4.3.1. Pathologies limites de l'enfance

Trois catégories diagnostiques de la CIM-10 se rapprochent des pathologies limites décrites par Misès (94), sans toutefois « *leur être totalement assimilables* », précise la classification française (93) :

- **F92** : troubles mixtes des conduites et des émotions (en particulier l'item F92.8 : autres troubles mixtes des conduites et troubles émotionnels) ;
- **F94** : troubles du fonctionnement social débutant spécifiquement durant l'enfance ou à l'adolescence, notamment l'item F94.2 : trouble de l'attachement de l'enfance avec désinhibition ;
- **F60.3** : personnalité émotionnellement labile.

Or, groupes MPH et RD confondus, nous avons relevé que trouble mixte, trouble de l'attachement et personnalité émotionnellement labile constituaient presque la moitié des diagnostics posés à nos patients lors de la bithérapie.

Avant de discuter ce résultat de notre étude, faisons un bref rappel sur la clinique et la psychopathologie des pathologies limites.

4.3.1.1. Pathologies limites de l'enfance : définition, clinique, psychopathologie

Occupant une place originale **entre les troubles névrotiques et psychotiques, les pathologies limites**, décrites dans la classification française, correspondent à **une vision psychanalytique du psychisme**. Elles n'existent ni dans le DSM-IV, ni dans la CIM-10.

Ces enfants n'ont ainsi donc pas de tableaux bien individualisés dans la nosographie internationale : certains reçoivent un diagnostic de TED non spécifié, d'autres plusieurs diagnostics associés de troubles spécifiques du développement, d'autres encore de TDA/H, voire de TC quand les symptômes comportementaux sont au premier plan (88)... On voit bien ici les limites des classifications très descriptives, telles que le DSM-IV et la CIM-10, qui n'envisagent pas, ou peu, le point de vue développemental.

D'un point de vue clinique, Misès souligne que **les motifs de consultation sont extrêmement divers, non spécifiques, variables d'un enfant à l'autre, mais également chez un même enfant au cours de son évolution** (75)(94). Les enfants psychotiques ou névrotiques sont facilement repérables ; il n'en est pas de même pour les enfants avec une pathologie limite, car la symptomatologie est variable, et **l'enjeu principal concerne cette capacité basique de se séparer et de se sentir en sécurité, et encore de construire une estime de soi suffisante pour s'investir dans la vie intime et personnelle** (30).

Sur le plan psychopathologique, on retrouve constamment les éléments suivants (93) :

- Des défauts précoces d'étayage et de contenance : la perception d'une discontinuité du processus de soins maternels, même relative, laisse entrevoir comme se sont inscrites des failles et des distorsions dans l'organisation de la vie mentale de l'enfant ;
- Des défaillances portant sur l'abord du champ transitionnel et sur les supports de la pensée (dominance des expressions par le corps et par les agirs) ;
- Des atteintes portées au travail de séparation et à l'élaboration de la position dépressive : l'écart vis-à-vis des psychoses se marque dans la mesure où l'enfant accède à une différenciation Soi/Non-Soi ;
- Des failles narcissiques constantes ;
- Une pseudo-œdipification : des ouvertures névrotiques se dessinent mais sans permettre un véritable affrontement aux conflits de désir et d'identification.

En résulte une **hétérogénéité structurelle**, soutenue par **des clivages**, de sorte que :

- D'un côté se développent des capacités d'adaptation (fonctionnement en **faux-self**), avec des défenses névrotiques précaires ;
- De l'autre, persistent des modalités archaïques de symbolisation et de fonctionnement mental.

4.3.1.2. Quels liens avec notre étude ?

Plusieurs remarques peuvent être faites au sujet de la prépondérance des diagnostics de trouble mixte, de trouble de l'attachement et de personnalité émotionnellement labile, retrouvés lors de la bithérapie.

La première est que ces enfants, qui se rapprochent des pathologies limites de l'enfance dans la CFTMEA, présentent **des diagnostics divers et variés** dans la classification de l'OMS. Ces différences de cotation rendent certainement compte de **la difficulté pour les cliniciens de passer de la classification française, maintenant des perspectives psychodynamiques, à celle de l'OMS, très descriptive**. Notons également que les diagnostics de trouble de la personnalité sont normalement réservés à l'adulte (104).

La deuxième va dans le sens de la théorie psychodynamique au sujet de « l'hyperactivité » : Misès et Quemada ont mené une enquête nationale, réalisée sur un nombre élevé de cas (42363 enfants et adolescents, âgés de 6 à 15 ans), montrant que **la grande majorité des enfants instables entrain dans le cadre des pathologies limites** (92). D'autres études épidémiologiques valident ces perspectives (31)(35).

La troisième remarque concerne l'augmentation du nombre de diagnostics de pathologies limites entre la mono-et la bithérapie (leur nombre double dans le groupe MPH).

D'une part, cette augmentation résulte sans doute d'une certaine **prudence** des cliniciens à poser d'emblée un diagnostic de pathologie limite chez un enfant, prudence accentuée par le discours parental au sujet de leur enfant : « *Il est hyperactif !* ». De plus, on ne pose pas un diagnostic de « personnalité limite » chez un enfant de moins de six ans (64).

D'autre part, l'étude des assises narcissiques chez des enfants instables montre que des **troubles de personnalité peuvent être sous-jacents aux troubles comportementaux**, ces derniers s'imposeraient cliniquement et tendraient à masquer les autres (30). A ce sujet, Misès souligne que certaines organisations limites, dominées par les symptômes de l'instabilité, peuvent être classées indûment parmi « les formes pures de l'hyperkinésie avec troubles de l'attention », que revendiquent les classifications américaine et internationale (75).

Misès ajoute également que **l'évolution des pathologies limites de l'enfance avec une forte composante instable est influencée par les remaniements de l'adolescence** :

- Le pourcentage des instabilités diminue ;
- Mais, **la symptomatologie comportementale reste dominante** : les agirs s'expriment sous la forme de graves troubles des conduites, de manifestations dépressives et autodestructrices, d'addictions ou de troubles du comportement alimentaire (75).

Bien que la méthodologie de notre étude nous oblige à rester **prudente** quant aux diagnostics structuraux, **ces modalités évolutives des pathologies limites viendraient expliquer l'augmentation des comorbidités diagnostiques entre la mono- et la bithérapie** (TC et trouble mixte notamment).

Il est intéressant de noter que des études épidémiologiques américaines à long terme réalisées selon les concepts du DSM, confirment ces modalités évolutives : Biederman, cité par Misès, fait voir que **les facteurs prédictifs du TDA/H à l'adolescence** dépendent souvent de **composantes psychopathologiques** décrites dans le cadre **d'une comorbidité psychiatrique**, où se trouvent associés : TC, troubles de l'humeur, troubles anxieux, perturbations parentales et antécédents familiaux (75).

Retenons l'idée que **la genèse d'une pathologie limite pourrait être repérée au travers de troubles du comportement et de troubles psychomoteurs, bien avant que des troubles de la personnalité ne soient manifestes.**

4.3.1.3. Place du méthylphénidate et de la rispéridone dans les pathologies limites

4.3.1.3.1. Méthylphénidate

La prescription de psychostimulants n'est pas -trop !- sujette à débat chez ces enfants, pour autant que les pédopsychiatres ne soient pas totalement opposés à ce recours thérapeutique...

Cependant, il est évident que la prise en charge de ces enfants ne doit pas se résumer au traitement médicamenteux : même si l'apaisement symptomatique est fondamental et si le MPH peut y participer, il est cependant nécessaire de proposer **un traitement relationnel** sur lequel l'enfant puisse prendre appui. L'essentiel de la prise en charge repose sur la nécessité **de garantir à l'enfant une continuité dans son étayage** (94).

Qu'en est-il de la place de la rispéridone ?

4.3.1.3.2. Rispéridone

Chez l'adulte, de nombreuses molécules, et notamment les antipsychotiques atypiques, ont été testés dans le traitement des pathologies limites (37). Pour juger de l'efficacité des antipsychotiques dans les pathologies limites, les études évaluent des **dimensions psychopathologiques** : impulsivité, anxiété...

Les études citées ci-dessous concernent des populations adultes.

Une équipe italienne a récemment publié une revue de la littérature sur **l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans le traitement des pathologies limites** (90) : l'olanzapine est la molécule la plus étudiée, avec une efficacité supérieure au placebo dans l'anxiété, l'impulsivité, la sensibilité interpersonnelle, la colère et la « paranoïa ». **La rispéridone, quant à elle, est aussi efficace, mais n'est rapportée que dans quelques études ouvertes.** Les posologies utilisées sont moindres que celles utilisées dans un but antipsychotique (posologies allant de 1 à 4 mg par jour selon les études) (37).

Cette équipe confirme en fait les résultats d'une méta-analyse italienne également, un peu plus ancienne (2006), qui rapportait l'efficacité des antipsychotiques atypiques dans le

traitement de l'impulsivité, de l'agressivité et de la sensibilité interpersonnelle, dans le cadre de patients souffrant de pathologies limites (98).

Corcos rappelle que le traitement pharmacologique est indispensable, en tout cas chez l'adulte, de même que les « **hospitalisations de contenance** », les plus courtes possibles, au risque d'une dépendance massive (37). A cela doit s'y ajouter une psychothérapie.

Les antipsychotiques n'ont pas d'indication officielle dans le traitement des symptômes associés aux pathologies limites de l'enfant et de l'adolescent. Pourtant, couramment en pédopsychiatrie, la RD est utilisée pour son effet « contenant » (comme le serait une « bonne mère »)...

4.3.2. Hyperactivité et psychose de l'enfant

Un deuxième résultat nous apparaît important à discuter : celui de l'augmentation du nombre de diagnostics de TED entre la mono- et la bithérapie. En effet, rappelons brièvement que :

- Aucun enfant du groupe MPH n'avait ce diagnostic lors de la monothérapie, alors qu'il était retrouvé chez plus de 10% des enfants lors de la bithérapie ;
- Le diagnostic de TED était posé à un quart des patients du groupe RD lors de la bithérapie, versus 18,7% lors de la monothérapie ;
- Les deux groupes confondus, ces « nouveaux TED » avaient tous un diagnostic de TDA/H lors de la monothérapie (pur ou comorbide).

Par ailleurs, hormis un patient du groupe RD, tous ces enfants souffrant d'un TED avaient plus précisément un diagnostic « d'autres TED » (F84.8).

Le TDA/H pourrait-il parfois constituer une manifestation précoce d'un TED ?

Au préalable, il paraît important de rapporter les réponses des cliniciens à la question ouverte de notre questionnaire²³ au sujet de ces « enfants TED » : nous avons relevé le terme de « **dysharmonie psychotique** », retrouvé dans la classification française.

Les dysharmonies psychotiques n'existent ni dans la CIM-10, ni dans le DSM-IV. Cependant, les équivalences dressées entre la CIM-10 et la CFTMEA rapprochent ce concept de la catégorie **F84.8 « autres troubles envahissants du développement »** de la CIM-10 (cf. Annexe 2) : il ne s'agit donc pas de formes typiques d'autisme (type Kanner). Des rapprochements ont pu également être faits avec des descriptions proposées par des auteurs non francophones, sous le terme ***Multiplex Developmental Disorders (MDD)*** (11)(24)(91)(128).

Qu'entend-on par dysharmonie psychotique ?

²³ « Pourriez-vous justifier en quelques mots la mise en place de l'association chez ce patient ? »

4.3.2.1. *Dysharmonie psychotique : définition, clinique, psychopathologie*

Individualisées par Misès en 1967, les dysharmonies psychotiques correspondent à des formes de troubles de l'organisation de la personnalité et reposent sur l'intrication de critères diagnostiques de deux types (91) :

- D'un côté, la présence indéniable d'**une dysharmonie évolutive**²⁴,
- De l'autre, l'émergence de **traits structuraux spécifiques de la psychose**.

Il n'y a pas une symptomatologie propre aux dysharmonies psychotiques et les motifs de consultation sont très divers (94). L'ensemble représente un tableau aux limites sémiologiques imprécises. Cependant, certains points paraissent essentiels (93) :

- **L'âge de début des troubles** : il est plus tardif que dans l'autisme, les troubles étant rarement manifestes avant l'âge de 3-4 ans ;
- **Symptômes multiples, variables d'un enfant à l'autre, et surtout très fluctuants**, selon les circonstances ou les personnes rencontrées :
 - Troubles de l'état affectif avec une anxiété d'arrière-fond : anxiété, phobies multiples, variabilité émotionnelle...
 - Altération du comportement : repli sur soi, inhibition, instabilité psychomotrice, impulsivité...
 - Altération des relations sociales : désintérêt, relations difficiles aux pairs, manque d'empathie et de compréhension d'autrui, agressivité ;
 - Troubles cognitifs variables : troubles des apprentissages, troubles du langage variables, phobie scolaire, pensée d'allure magique...
- **Mécanismes de la série psychotique** (93) :
 - Angoisses diverses (mais principalement angoisses de fusion, de néantisation, de morcellement) ;
 - Menace de rupture avec le réel, absence ou mauvaise organisation du sentiment de soi, confusion réalité/imaginaire ;

²⁴ Par « dysharmonie », on entend l'existence de décalages maturatifs lors du développement de l'enfant entre les principales lignées fonctionnelles (motrices, cognitives, affectives et relationnelles) ou en leur sein.

- Tendance au débordement de la pensée par des affects et des représentations d'une extrême crudité ;
- Dominante d'une relation duelle (incapacité d'accès aux conflits et aux modes d'identification les plus évolués) ;
- Prédominance de positions et d'intérêts très primitifs.

En dépit de ces traits et mécanismes propres à la psychose, l'enfant peut mobiliser des capacités et d'adaptation et de contrôle qui assurent souvent une protection notable contre les risques de désorganisation ; les modes d'expression pathologique peuvent se limiter à certains domaines, ou ne se manifester que dans certaines phases évolutives. Toutefois, cette adaptation repose sur la mise en œuvre de modalités défensives contraignantes, impliquant des restrictions notables dans les échanges avec autrui (91).

Soulignons brièvement **les limites des dysharmonies psychotiques**, vis-à-vis (91) :

▪ **Des autres psychoses :**

- Autisme : sans revenir sur la sémiologie de l'autisme, la distinction clinique entre un autisme typique et une dysharmonie psychotique semble assez évidente.
- Psychoses déficitaires : dès le début de sa vie, l'enfant est touché par une pathologie grave incluant d'évidentes atteintes des fonctions cognitives.

Par ailleurs, l'évolution des dysharmonies psychotiques se révèle nettement plus favorable que celle de l'autisme et des psychoses précoces déficitaires, que ce soit sur le plan psychopathologique ou bien sur le plan social.

- **Des organisations non psychotiques** : le diagnostic différentiel entre les dysharmonies psychotiques et les organisations non psychotiques se discute en priorité avec les pathologies limites de l'enfant.

A ce sujet, Tordjman et coll. soulignent qu'il existerait une **confusion** dans l'utilisation de la notion de « dysharmonie psychotique » et de celle de « pathologie limite », notamment celle prise dans une dysharmonie évolutive (code 3.00 de la CFTMEA) (128).

La différence ne porte pas sur les aspects symptomatiques et comportementaux, mais plutôt sur des critères d'ordre psychopathologique, résumés dans le Tableau 37 :

	PATHOLOGIE LIMITE	DYSHARMONIE PSYCHOTIQUE
Rapport à la réalité	Préservé grâce au fonctionnement en « faux self »	Perturbé : menace de rupture avec le réel
Différenciation Soi-Non Soi	Acquise	Confuse
Angoisses	Dépressives De séparation	Plus archaïques : morcellement, fusion, néantisation

Tableau 37 : Critères psychopathologiques distinctifs entre les pathologies limites et les dysharmonies psychotiques

4.3.2.2. TDA/H et dysharmonie psychotique, un risque de confusion ?

Nous avons été interpellée par l'augmentation du nombre de diagnostic « d'autres TED » dans notre étude.

Devons-nous y voir ici l'expression d'un continuum clinique entre dysrégulation de la motricité et organisation psychotique de l'enfance ? Quelques réflexions méritent d'être détaillées.

Dans la mesure où un diagnostic de TDA/H avait été posé initialement, **les symptômes du TDA/H ont**, en quelque sorte, **fait « écran » aux manifestations psychotiques**. Pour les enfants du groupe MPH, diagnostiqués « autres TED » lors de la bithérapie, l'atténuation de la symptomatologie TDA/H sous MPH aurait fait apparaître les manifestations psychotiques. Nos résultats illustrent le fait qu'une dysharmonie psychotique peut tout à fait se manifester au travers de troubles psychomoteurs, « masquant » des traits psychotiques sous-jacents.

Plusieurs auteurs soulignent l'importance de ne pas en rester sur le plan des manifestations comportementales : **l'hyperactivité, en tant que symptôme transnosographique, peut ainsi tout à fait s'intégrer dans une organisation psychotique** (32)(34)(51)(64).

A ce sujet, Fourneret et coll. rappellent qu'il n'est pas toujours aisé de faire la différence entre un enfant souffrant d'un TDA/H ou d'une dysharmonie psychotique : en effet, **cette dernière a des manifestations de surface qui peuvent, au moins initialement, largement caricaturer celles du TDA/H** (51).

Néanmoins, bien que TDA/H et dysharmonie psychotique aient un certain nombre de symptômes en commun, des caractéristiques sémiologiques distinctives les différencient. Fourneret et coll. proposent un tableau les récapitulant :

	TDA/H	DYSHARMONIE PSYCHOTIQUE
Instabilité psychomotrice	Globale Quasi permanente depuis l'acquisition de la marche Dont les variations sont le plus souvent indépendantes des facteurs relationnels et/ou environnementaux	Le plus souvent fluctuante et contingente à des facteurs relationnels et/ou situationnels D'apparition souvent plus tardive, vers 3-4 ans
<u>Impulsivité</u>	<u>Emotionnelle, cognitive et comportementale</u>	<u>Emotionnelle, cognitive et comportementale</u>
<u>Inattention</u>	<u>Présente</u>	<u>Présente</u>
<u>Comportements perturbateurs</u>	<u>Présents</u>	<u>Présents</u>
Humeur	Souvent syntone	Oscillante et dysphorique
Troubles du sommeil	Possibles	Fréquents
Fonctionnement empathique	Satisfaisant	Perturbé
Troubles du cours de la pensée	Absents	Présents
Rapport à la réalité	Préservé	Perturbé
Distinction Soi/Non-Soi	Acquise	Confuse
Troubles de la coordination motrice	Fréquents	Possibles
<u>Difficultés d'apprentissage</u>	<u>Présentes</u>	<u>Présentes</u>
Repères spatio-temporels	Intégration le plus souvent correcte	Intégration souvent défailante, notamment pour le temps

Tableau 38 : Caractéristiques sémiologiques distinctives entre TDA/H et dysharmonie psychotique (51)

(Les points communs apparaissent soulignés en pointillés)

Aux Etats-Unis, il semblerait que **le diagnostic de TDA/H soit souvent porté abusivement** : ainsi, Tordjman, citant Cohen D.J., souligne que les enfants diagnostiqués « *MDD* » présentent des troubles de l'attention et de la concentration qui, en fait, peuvent être attribués à leurs troubles anxieux et cognitifs (128). Lorsque les cliniciens américains rencontrent ces enfants, ils se focalisent sur les troubles de l'attention et de la concentration et établissent alors un diagnostic de « TDA/H », sans les rattacher au contexte clinique général. D'où l'idée, que dans les populations des **études américaines** portant sur la bithérapie MPH - RD, **certaines enfants diagnostiqués « TDA/H sévères » ou « TDA/H comorbides de TC » se rapprochent certainement de ces « MDD », donc des « dysharmonies psychotiques »...**

Pour ces enfants, comme le souligne Boubli²⁵, tout dépendrait en fait du niveau auquel on se place dans la description de leurs troubles :

- Si l'on s'intéresse à leur trouble de l'attention et à leur hyperactivité, ils remplissent les critères du TDA/H ;
- Si l'on s'intéresse à leur rapport avec le réel, à leurs angoisses, à leur pensée, ils seront alors perçus comme psychotiques...

Afin d'éviter toute confusion entre TDA/H et dysharmonie psychotique, des auteurs insistent sur l'importance du **bilan projectif complémentaire** (32)(51). En effet, Cohen de Lara et coll. soulignent que les épreuves projectives²⁶ permettent d'affiner le diagnostic de TDA/H, posé d'abord essentiellement sur des critères comportementaux (32). Malheureusement, les données de notre étude ne comprenaient pas l'analyse des épreuves projectives, qui, par ailleurs, n'avaient pas été systématiquement réalisées pour chaque enfant.

De même que nous avons évoqué la prudence des cliniciens à évoquer d'emblée un diagnostic de pathologie limite, cette **réticence** est certainement encore plus vraie quand il s'agit de poser **un diagnostic de structure psychotique chez un enfant** : des diagnostics posés trop prématurément peuvent avoir des conséquences néfastes (32).

²⁵ Boubli M. TDA/H - dyspraxies - psychoses chez l'enfant : union libre ou mariage forcé ? Médecine&Enfance. Article à paraître, en cours de rédaction.

²⁶ Essentiellement **Rorschach** et **CAT** (*Children Apperception Test*) ou **TAT** (*Thematic Apperception Test*) selon l'âge de l'enfant (généralement, enfant de moins de 8 ans : CAT ; de plus de 8 ans : TAT)

Enfin, nous avons évoqué **les risques de confusion entre dysharmonie psychotique et pathologie limite** décrits par la classification française : alors que **la fidélité interjuge** des cliniciens français à propos de ces deux entités diagnostiques était **faible**, il est hautement probable qu'elle le soit **davantage avec la CIM-10**, malgré le tableau d'équivalences diagnostiques (128). Ainsi, un même enfant « hyperactif et un peu bizarre » sera tantôt perçu comme souffrant d'un « *trouble hyperkinétique* » (F90.0), d'un « *autre trouble mixte des conduites et troubles émotionnels* » (F92.8) ou d'un « *autre trouble émotionnel de l'enfance* » (F93.8), voire d'un « *autre TED* » (F84.8)...

En résumé :

- **l'hyperactivité, en tant que symptôme « écran »,**
- **l'atténuation de la symptomatologie TDA/H grâce au MPH (pour le groupe MPH),**
- **les risques de confusion entre TDA/H et dysharmonie psychotique,**
- **et la prudence des pédopsychiatres à évoquer d'emblée une structure psychotique,**

sont autant d'explications à **l'augmentation du nombre de diagnostics « d'autres TED » entre la mono- et la bithérapie.**

Enfin, **même si cela n'apparaissait pas dans l'étude de l'évolution des symptômes psychiatriques sous MPH²⁷** (cf. p. 146), **nous ne pouvons totalement exclure, pour ces enfants du groupe MPH, l'induction d'une émergence psychotique sous psychostimulant**, ayant conduit les cliniciens à poser par la suite un diagnostic « d'autres TED » chez ces enfants à risque...

Reste la question épineuse du traitement psychostimulant pour ces enfants « instables et bizarres »...

²⁷ Hormis un cas d'apparition de discordance...

4.3.2.3. Place de la rispéridone et du méthylphénidate dans les organisations psychotiques de l'enfant

4.3.2.3.1. Rispéridone

Nous ne nous étendrons pas sur l'utilisation de la RD chez les enfants ayant des manifestations psychotiques, qui semble faire l'objet d'un consensus, malgré son retrait récent d'AMM dans les TED.

Notons simplement qu'au sujet des enfants souffrant d'une dysharmonie psychotique, Fourneret et coll. suggèrent **l'utilisation d'un traitement apaisant et « contenant », tel que la RD**, afin de réduire les troubles du comportement délétères, les débordements des processus de pensée et les angoisses de fond ; ceci dans le but d'améliorer l'adaptation sociale de l'enfant, ainsi que son adhésion au travail psychothérapeutique (51).

4.3.2.3.2. Méthylphénidate

Même si nous avons vu que le MPH pouvait être utilisé chez des enfants hyperactifs souffrant d'un TED (p. 137), **la prescription de psychostimulants dans les organisations psychotiques reste sujette à de nombreux débats.**

En effet, les auteurs qui attirent l'attention sur le risque de confusion entre TDA/H et dysharmonie psychotique ne sont pas favorables à la prescription de MPH chez ces enfants « dysharmonieux » (32)(51)(64).

A ce sujet, Fourneret et coll. écrivent : « (...) *la mise en place d'un traitement par méthylphénidate peut avoir de graves conséquences sur l'équilibre déjà précaire de l'enfant* (...) *Les particularités du fonctionnement psychique de ces enfants rendent bien compte de leur vulnérabilité et du risque relatif, mais non négligeable, de décompensation (désorganisation délirante) à distance de l'introduction d'un traitement chimiothérapeutique inadéquat (principalement psychostimulant) (...)* » (51).

A propos de notre étude, rappelons que :

- Dans le groupe MPH, le MPH était sans effet sur les symptômes psychotiques (hormis un cas d'apparition de discordance),
- Dans le groupe RD, l'ajout de MPH à la RD n'aggravait ou ne faisait apparaître aucun symptôme psychotique.

Nos résultats vont dans le sens de l'équipe française de Coignoux et coll. (34) : **sans minimiser le risque d'émergence psychotique chez des sujets à risque, ces auteurs suggèrent que les risques de désorganisation psychotique pourraient être jugulés par l'association précoce d'antipsychotique au traitement psychostimulant.**

Toutefois, **une inconnue demeure concernant les effets à moyen et long termes d'un traitement psychostimulant chez ces enfants à risque**, d'autant plus que notre recul d'évaluation de la bithérapie est parfois court (médiane de six mois pour les patients où la bithérapie a été poursuivie).

5. Synthèse : profil clinique des patients de notre étude ayant bénéficié de l'association méthylphénidate - rispéridone

Pour terminer ce travail, il nous apparaissait important de synthétiser l'ensemble de nos résultats, afin de répondre à l'objectif principal de l'étude :

Etudier le profil clinique et les caractéristiques psychosociales de notre échantillon.

Selon la première molécule prescrite, nous avons fait le choix de diviser notre population en deux sous-groupes. Cette distinction a facilité la discussion au sujet des diagnostics catégoriels.

Maintenant, nous allons avoir une vision plus globale de l'ensemble de notre échantillon : y a-t-il un ou des profils cliniques « particuliers » des patients ayant bénéficié de l'association MPH - RD ?

D'une part, concernant les caractéristiques générales de notre échantillon lors de la bithérapie, il s'agissait essentiellement de **jeunes garçons, préadolescents, d'intelligence pour le moins normale**.

D'autre part, à la suite de notre analyse catégorielle, **deux principaux « profils » cliniques** se sont dégagés :

- Patient présentant **un trouble externalisé**,
- Patient souffrant **d'un TED**.

5.1. Patient présentant un trouble externalisé²⁸

Groupes MPH et RD confondus, synthétisons quelques résultats (cf. Tableau 16, p. 85) :

- TDA/H et troubles mixtes constituaient l'essentiel des diagnostics posés, en mono- tout comme en bithérapie ;
- L'analyse dimensionnelle des troubles psychiatriques nous a permis de constater qu'avant la monothérapie (cf. p. 201) :
 - La quasi-totalité des patients présentaient les symptômes du TDA/H,
 - La grande fréquence des manifestations des troubles des conduites (plus dans le groupe RD) ;
- Nous relevions fréquemment des antécédents somatiques des groupes « Grossesse » et « Prématurité »,
- Ainsi qu'un environnement psychosocial souvent perturbé.

Comment relier ces résultats entre eux ?

Le modèle de compréhension étiopathogénique des troubles externalisés de l'enfant et de l'adolescent qui prévaut actuellement est un modèle polyfactoriel, développemental d'épigénèse probabiliste (33)(112).

Ce modèle quitte parfois la catégorisation des classifications nosographiques pour aborder les troubles selon **une perspective dimensionnelle**.

Nous allons brièvement le détailler, avant de le mettre en parallèle avec les résultats de notre étude.

²⁸ Pour mémoire, dans la CIM-10, les troubles externalisés regroupent :

- Les troubles hyperkinétiques (F90),
- Les troubles des conduites (F91),
- Et les troubles mixtes des conduites et des émotions (F92).

Cohen ajoute que le trouble borderline, appellation américaine des pathologies limites, correspond à un type de personnalité qui présente beaucoup de caractéristiques incluses dans les troubles externalisés (33).

5.1.1. Approche épigénétique et développementale des troubles externalisés de l'enfant

Différentes composantes, en interaction complexe, entrent en jeu dans l'apparition d'un trouble externalisé chez un enfant. Elles se situent à plusieurs niveaux : **le niveau génétique**, **le niveau neural** et enfin **le niveau environnemental** (33)(112).

5.1.1.1. Le niveau génétique

Le niveau génétique comprend trois types de déterminants :

- **Un « déterminisme direct »**, qui est **extrêmement limité** dans le champ des troubles externalisés²⁹.
- **Un déterminisme génétique en lien avec la notion d'endophénotype** :

Plusieurs études, citées par Cohen, portant notamment sur des paires de jumeaux, ont noté une association entre la variable « faible empathie » et la sévérité des conduites antisociales chez l'enfant (33). Les résultats de ces études montraient que :

- Lorsque le faible développement de l'empathie était associé à des troubles antisociaux, l'influence génétique était forte alors que les influences environnementales apparaissaient faibles ;
- Au contraire, lorsque les troubles antisociaux étaient présents en l'absence de trouble de l'empathie, l'influence génétique était faible, alors que l'environnement partagé fort.

La variable « faible empathie » est alors considérée comme **un endophénotype**, c'est-à-dire **une variable clinique intermédiaire** entre **l'apparition d'un trouble des conduites** et **un déterminisme génétique**.

- **Un déterminisme génétique se rapportant aux interactions gènes-environnement** :

Pour les troubles des conduites, plusieurs études (notamment sur des enfants adoptés, études citées également par Cohen (33)) ont montré **l'existence d'une relation linéaire**

²⁹ Pour l'anecdote, est rapportée une étude princeps, décrivant une famille hollandaise présentant un retard mental léger et des troubles du comportement majeurs, associés à un dysfonctionnement de la monoamine-oxydase A (gène situé sur le chromosome X) (21).

entre le risque génétique et l'apparition de troubles des conduites ; mais ce risque dépend également de variables environnementales (augmentation en cas de maltraitance).

5.1.1.2. Le niveau neural (cérébral, neurologique et biologique)

Ce niveau est lié à l'équipement neurologique de l'enfant, qui a pu être modifié sous l'influence d'évènements périnataux : par exemple, une prématurité, une souffrance fœtale aiguë, etc. peuvent induire des séquelles neurologiques périnatales (112).

Le niveau biologique renvoie aux modèles animaux utilisés dans la physiopathologie des effets du stress sur le développement³⁰ (33).

Par exemple, des études longitudinales de devenir ont montré que l'anxiété maternelle prénatale permettait de « prédire » des problèmes comportementaux et émotionnels dès l'âge de quatre ans (100) ; ces problèmes étaient ensuite corrélés à des différences individuelles dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les préadolescents (99).

5.1.1.3. Le niveau environnemental

La contribution des variables environnementales aux troubles externalisés de l'enfant a été présentée page 189 (cf. *Tableau 35 : Facteurs de risque environnementaux du TDA/H, selon Gonon et coll. (62), p. 186*).

Dans ce modèle, ces trois niveaux fonctionnent dans des interactions constamment bidirectionnelles : une « tension » à un niveau particulier peut apparaître (par exemple, conséquence d'un polymorphisme, d'une lésion cérébrale, de difficultés environnementales...) et entraîner d'autres « points de tension », sur les autres niveaux.

Dans une perspective développementale, deux périodes sont particulièrement sensibles : les premières années de la vie et l'adolescence.

³⁰ En résumé, chez les rats, les stress très précoces (durant la gestation) et la qualité des soins maternels impactent le développement des générations futures à travers l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais également à travers des modifications épigénétiques, pouvant se transmettre de génération en génération, et ce, indépendamment du patrimoine génétique des animaux.

5.1.2. Approche épigénétique et développementale des troubles externalisés appliquée aux patients de notre étude

Nous venons de passer en revue les différentes composantes entrant en jeu dans l'apparition d'un trouble externalisé chez un enfant : nous y retrouvons les principaux éléments décrits dans notre étude :

- **Les antécédents périnataux** assez fréquents (niveau neural) ;
- **L'environnement familial souvent perturbé** (niveau environnemental).
- Quant au **niveau génétique**, il n'a pas été étudié dans notre travail : y a-t-il eu un déterminisme génétique ayant eu un impact sur les autres niveaux ?...

Notre hypothèse est que selon les troubles psychiatriques prépondérants, pour ces enfants aux troubles externalisés, les cliniciens ont plutôt prescrit initialement l'une ou l'autre des molécules :

- Du MPH, lorsque dominaient les symptômes du TDA/H,
- De la RD lorsqu'il s'agissait des symptômes des TC.

Ce profil clinique, couplé à un environnement psychosocial difficile, correspond à la majorité des enfants de notre échantillon.

5.2. Patient présentant un trouble envahissant du développement

Le diagnostic de TED se retrouvait dans les deux groupes lors de la bithérapie :

- 10,7% des patients du groupe MPH ;
- 25% pour le groupe RD.

Ainsi, pour l'ensemble de notre cohorte, la proportion de TED était d'environ 16%.

Selon la CIM-10, il s'agissait d' « **autres TED** » ; en référence à la classification française, les cliniciens de notre étude parlaient de **dysharmonies psychotiques**.

Concernant leur présence dans les deux groupes, nous interprétons ce résultat comme suit :

- Soit les manifestations psychotiques étaient évidentes : pour ces enfants, le clinicien introduisait initialement de la RD, et y ajoutait secondairement du MPH pour juguler les manifestations hyperactives ;
- Soit les symptômes psychotiques « se révélaient » sous MPH³¹ et le pédopsychiatre était amené par la suite à prescrire de la RD.

Minoritaires, ces « autres TED » correspondent au deuxième profil clinique retrouvé dans notre étude (16% des cas).

³¹ Pour diverses raisons évoquées page 214...

6. Limites de notre étude

Notre étude comporte plusieurs limites.

➤ Taille de l'échantillon

Notre échantillon est de **taille modeste**, d'autant plus que notre population a été scindée en deux sous-groupes.

➤ Biais de mémoire

Dans la mesure où nous avons fait appel à la mémoire des cliniciens pour le recueil des patients, il est possible que nous n'ayons pas répertorié tous les patients ayant bénéficié de l'association MPH - RD.

➤ Biais de sélection

Parmi les évolutions des diagnostics, nous avons vu que :

- Les TDA/H purs avaient « disparus » au profit de TDA/H comorbides (entre la mono- et la bithérapie),
- Les patients avec un diagnostic « d'autres TED » lors de la bithérapie avaient tous un diagnostic de TDA/H lors de la monothérapie

Ces particularités évolutives concernent **seulement des enfants ayant bénéficié de l'association MPH - RD, d'où le biais de sélection.**

En aucun cas, il ne s'agit de l'ensemble des patients présentant un TDA/H, même sévère, du pôle infanto-juvénile de Meurthe-et-Moselle Sud, et ce, d'autant plus que **les divergences thérapeutiques entre cliniciens** ne doivent pas être ignorées.

➤ Biais de reconstruction

Dans la mesure où il s'agit d'une **étude rétrospective**, un biais de reconstruction est forcément présent, à la fois dans :

- **L'établissement des diagnostics** (classifications diagnostiques différentes selon les années, diagnostics posés a posteriori -notamment ceux lors de la bithérapie...);
- Notre interprétation **des diagnostics principaux et associés** ;
- L'évaluation de **l'évolution des symptômes psychiatriques**, d'autant plus que le recul était assez variable d'un patient à l'autre.

➤ Comorbidités psychiatriques

Dans notre questionnaire, les comorbidités étaient à préciser dans une rubrique bien à part, intitulée « *comorbidités psychiatriques, non prises en charge par l'association* ».

La frontière entre « *les diagnostics psychiatriques posés lors de la mono- ou de la bithérapie* » et « *les comorbidités psychiatriques, non prises en charge par l'association* » semble, avec le recul, **floue, voire peu pertinente**.

En effet, cette distinction risque de **cliver** les différents troubles psychiatriques, sans les unifier autour d'un noyau psychopathologique commun.

Par exemple, il semble illusoire et peu pertinent de vouloir isoler un trouble des acquisitions scolaires d'un patient (coté comme une « *comorbidité non prise en charge par l'association* ») de sa symptomatologie TDA/H, tant sur les plans psychopathologique que thérapeutique : d'un point de vue médicamenteux, on espère que le MPH aura une petite incidence sur les résultats scolaires - bien que les études à grande échelle semblent démontrer que le MPH ne diminue pas le risque de sortie prématurée du système scolaire (62)...

C'est la raison pour laquelle la plupart des comorbidités relevées dans notre questionnaire ont été discutées avec les diagnostics psychiatriques.

➤ Diagnostics structuraux

Notre discussion au sujet des diagnostics structuraux reste **une hypothèse**, dans la mesure où la CIM-10 est une classification descriptive, ne présupant pas d'une quelconque organisation psychopathologique.

De plus, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, il aurait été intéressant de coupler nos données à **une analyse psychodynamique rigoureuse** de notre population, en utilisant par exemple des **épreuves projectives**.

➤ Scolarité

Nous déplorons ne pas avoir réalisé de manière systématique le recueil de la scolarisation de nos 44 patients. En effet, sachant que la majorité des patients avaient une intelligence normale, il aurait été particulièrement intéressant d'évaluer **le retentissement de leurs troubles psychiatriques (couplés au contexte psychosocial) sur le déroulement de leur scolarité**.

Nous savons seulement que sur l'ensemble de notre cohorte, au moins six patients fréquentaient un ITEP³² (soit 13,6%).

Pour les autres patients : suivaient-ils **une scolarisation normale**, avec ou sans retard scolaire ? Ou bien fréquentaient-ils **une classe spécialisée**, type CLAD³³ ou SEGPA³⁴ ? **Un établissement spécialisé**, tel qu'un ITEP ? Voire, étaient-ils **précocement déscolarisés**³⁵ ?

Il nous paraît légitime de nous interroger sur la question de la scolarité de ces enfants, d'autant plus que pour la grande majorité d'entre eux (deux tiers pour le groupe MPH et plus de 50% pour le groupe RD), la prescription de MPH ou de RD débutait entre six et huit ans, soit à **l'âge de l'école élémentaire**. De son côté, Catheline souligne que les troubles du comportement sont, avec les troubles des apprentissages, le deuxième grand motif d'inquiétude à l'école élémentaire (28).

³² ITEP : Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique

³³ CLAD : Classe d'ADaptation

³⁴ SEGPA : Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté

³⁵ Déscolarisation précoce : déscolarisation avant 16 ans

➤ **Mono- versus bithérapie**

Notre étude ne nous permet pas de comparer l'efficacité de la mono- versus bithérapie. Pour ce faire, et être en mesure d'appliquer des tests statistiques de comparaison, il aurait fallu constituer deux groupes. En théorie, deux solutions possibles :

- Soit faire un cross-over : constituer deux groupes, l'un ayant d'abord eu la mono-, puis la bithérapie, l'autre l'inverse (d'abord la bithérapie, puis la monothérapie) ;
- Soit avoir deux groupes distincts : l'un n'ayant eu que la monothérapie, l'autre seulement la bithérapie.

Sachant que notre étude comporte deux monothérapies différentes, il aurait fallu faire deux études différentes : l'une pour le MPH versus bithérapie, l'autre pour la RD versus bithérapie...

Ces raisons expliquent **la limite descriptive** de notre étude et **l'absence de comparaison** entre la mono- et la bithérapie.

Quoiqu'il en soit, même si « statistiquement », il aurait fallu procéder de l'une ou de l'autre manière, il est évident que, d'un point de vue thérapeutique, **ces modalités de méthodologie ne sont pas réalisables**.

➤ **Motif d'arrêt de la bithérapie**

Comme nous l'avons précédemment souligné, nous déplorons **l'absence de question dans notre questionnaire au sujet du motif d'arrêt de la bithérapie**, le cas échéant. Celle-ci aurait peut-être permis de mieux cibler les indications thérapeutiques, mais également les limites de l'association médicamenteuse.

CONCLUSION

A ce jour, en psychiatrie infanto-juvénile, la prescription simultanée de méthylphénidate et de rispéridone est une stratégie thérapeutique encore peu étudiée dans la littérature internationale.

Nous avons choisi de réaliser une étude descriptive rétrospective sur une population de 44 enfants ayant bénéficié de cette association médicamenteuse.

Notre objectif principal consistait à étudier le profil clinique et psychosocial de notre échantillon. Il s'agissait pour la plupart de garçons, préadolescents, aux capacités intellectuelles normales. Evoluant dans un environnement psychosocial souvent perturbé, la majorité d'entre eux présentait des troubles externalisés complexes, avec une nette composante d'hyperactivité, traduite, selon une perspective catégorielle, par la présence systématique de comorbidités associées au TDA/H. Par ailleurs, une minorité de nos patients présentait un « autre » trouble envahissant du développement, « équivalent » des dysharmonies psychotiques de la classification française (16%).

Notre deuxième objectif se centrait sur l'évolution des symptômes psychiatriques, notamment sous bithérapie. Dans notre travail, nous avons relevé un réel bénéfice de l'association de ces deux psychotropes, notamment sur les symptômes du TDA/H, sur ceux du trouble des conduites et sur l'anxiété. Faits remarquables même s'ils méritent d'être confirmés à plus grande échelle et à plus long terme : concernant les symptômes psychotiques, d'une part, l'ajout de rispéridone au psychostimulant entraînait leur régression ; d'autre part, l'ajout de méthylphénidate à l'antipsychotique n'en aggravait ou n'en faisait apparaître aucun.

Notre troisième objectif s'attachait à relever les effets secondaires apparus sous l'association méthylphénidate - rispéridone. En première ligne, apparaissaient des modifications de l'appétit et du poids, dans un sens comme dans l'autre, sans qu'une unique tendance n'ait pu être clairement déduite de nos résultats. Venaient ensuite l'apparition de tachycardies, non mentionnées dans la littérature, mais rapportées en monothérapie sous chacune des deux molécules. Un effet secondaire sérieux de la bithérapie, relevé chez un de nos patients et étayé par les études scientifiques était une dyskinésie tardive, heureusement résolutive. Soulignons que même si la plupart des cliniciens se disaient satisfaits de la bithérapie, l'apparition d'effets indésirables restait le premier motif de sa suspension.

Cette étude a confirmé la difficulté pour les cliniciens de passer de la classification française, maintenant des perspectives psychodynamiques, à celle de l'OMS, très descriptive. Elle a également mis en relief les limites de l'approche catégorielle et des classifications internationales, qui ne rendent pas compte, entre autres, du caractère transnosographique de l'hyperactivité, bien connu des cliniciens.

Avec le temps, dans notre étude, la complexification des diagnostics de TDA/H d'une part, et l'augmentation du nombre « d'autres TED » d'autre part, ont souligné l'idée que de graves troubles de la personnalité pouvaient être sous-jacents à des manifestations comportementales types « TDA/H », étant initialement au devant de la scène.

La place du TDA/H dans les organisations psychotiques de l'enfance est une question d'actualité, qui reste au cœur des débats entre les groupes d'experts travaillant sur les nouvelles versions de la CIM et du DSM.

Outre la question du continuum clinique entre les symptômes du TDA/H et les organisations psychotiques de l'enfance, il paraît légitime de s'interroger sur le rôle du système dopaminergique, en particulier sur le risque d'induction pharmacologique d'émergence psychotique chez les sujets à risque traités par méthylphénidate. Les recherches en neurosciences et en psychopharmacologie devraient nous aider à mieux comprendre l'action d'une bithérapie surprenante, associant un agoniste et un antagoniste dopaminergiques.

D'autres études « pharmaco-cliniques » dans une population pédiatrique, à plus long terme et à plus grande échelle, s'avèrent nécessaires pour mieux cerner les indications thérapeutiques de la bithérapie méthylphénidate - rispéridone et pour affiner l'évaluation de la tolérance de cette association médicamenteuse.

Bibliographie

1. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch. Gen. Psychiatry. 1999 Déc ;56(12):1073-1086.
2. Ménager un délai avant de passer d'un neuroleptique à un amphétaminique. La Revue Prescrire. 2009 Mar ;29(305):193.
3. Risperidone : révision des indications chez les enfants, entre autres. La Revue Prescrire. 2009 Juin ;Tome 29(308):425.
4. Abou-Abdallah T, Guilé J, Menusier C, Plaza M, Cohen D. Corrélats cognitifs et relationnels associés aux troubles de l'attention avec/sans hyperactivité. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2010 Aoû ;58(5):293-297.
5. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport public d'évaluation : RISPERDAL, comprimé pelliculé sécable, orodispersible et solution buvable [Internet]. www.afssaps.fr. 2005 Avr ;Available from: <http://www.afssaps.fr>
6. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. American Journal of Psychiatry. 2002 ;159(8):1337.
7. Aman MG, Binder C, Turgay A. Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2004 ;14(2):243-254.
8. Angelino L, Aubert I, Flügel O, Chottin M, Demazeux S, Hulak F, et al. Contributions des Doctorants.
9. Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone Augmentation for Treatment-Resistant Aggression in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2007 5;46(5):558-565.
10. Associati AP, Guelfi J. DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2004.
11. Aussilloux C, Barthélémy L. Evolution des classifications de l'autisme : leur intérêt et leurs limites actuelles. Le Carnet PSY. 2002 ;75(7):21.
12. Autism P. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. Archives of General Psychiatry. 2005 ;62(11):1266.
13. Ayadi H, Moalla Y, Bouaicha H, Walha A, Ghribi F. La psychopathologie liée au sexe en consultation de pédopsychiatrie (à propos de 264 cas) : étude comparative tunisienne. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2006 Déc ;54(8):422-427.
14. Bailly D. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.

Elsevier Masson; 2007.

15. Bedes-Bourion S. Alliance thérapeutique et anorexie mentale à l'adolescence - Suivi longitudinal de 21 patients hospitalisés à l'hôpital d'enfants du CHU Nancy-Brabois. - 215 pages - Thèse d'exercice : Psychiatrie : Nancy : 2009 Avr 30; n°28.
16. Benjamin E, Salek S. Stimulant-atypical antipsychotic interaction and acute dystonia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005 6;44(6):509-510.
17. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991 Mai ;148(5):564-577.
18. Blondon M, Périsset D, Unni S, Wilson A, Mazet P, Cohen D. L'accueil d'urgence en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent : évolution sur 20 ans dans un site hospitalo-universitaire. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2007 Avr ;55(1):23-30.
19. Bouvard M. Échelles et questionnaires d'évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Elsevier Masson; 2008.
20. Bramble DJ, Cosgrove PV. Parental Assessments of the Efficacy of Risperidone in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2002 Avr 1;7(2):225 -233.
21. Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, van Gennip AH, Wolters EC, et al. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am. J. Hum. Genet*. 1993 Juin ;52(6):1032-1039.
22. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry*. 2001 Avr ;62(4):239-248.
23. Bursztejn C, Golse B. L'hyperactivité avec troubles de l'attention : questions cliniques et épistémologiques. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2006 Fév ;54(1):29-37.
24. Bursztejn C, Jeammet P. Autisme et psychoses de l'enfant dans la CFTMEA R-2000. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2002 Mar ;160(3):216-219.
25. Bursztejn C. L'hyperactivité motrice avec déficit de l'attention. *Enfances & Psy*. 2001 ;15(3):137.
26. Byrns C. Quelle est la place de la rispéridone en pédopsychiatrie? *Pharmactuel*. 2010 ;43(1):
27. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Mai ;36(5):589-596.

28. Catheline N. Psychopathologie de la scolarité: de la maternelle à l'université. Elsevier Masson; 2007.
29. Charfi F, Cohen D. Trouble hyperactif avec déficit de l'attention et trouble bipolaire sont-ils liés ? Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2005 Avr ;53(3):121-127.
30. Claudon P, De Tychev C. Genèse des états-limites infantiles dans l'instabilité psychomotrice infantile : Etude clinique projective. Perspectives Psy. 43(5):354-360.
31. Cohen de Lara A, Guinard M. Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : premiers résultats psychodynamiques d'une étude croisée. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2006 Sep ;54(5):277-283.
32. Cohen de Lara A, Guinard M, Lacaze E, Pinton F, Chambry J, Billard C. Hyperactivité et psychose de l'enfant : l'intérêt de la méthodologie projective dans l'affinement des diagnostics. Psychologie clinique et projective. 2007 ;13pp. 173-196.
33. Cohen D. Vers un modèle développemental d'épigenèse probabiliste du trouble des conduites et des troubles externalisés de l'enfant et de l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. Juin ;56(4-5):237-244.
34. Coignoux Y, Estingoy P, Bastard A. De l'hyperactivité à la schizophrénie ? Discussion clinique, neurobiologique et thérapeutique, à propos d'un cas. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2009 Fév ;167(1):57-65.
35. Combret R. Les effets de la ritaline sur les plans du comportement et du fonctionnement mental chez l'enfant hyperactif. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2010 Aoû ;58(5):298-305.
36. Connor DF, Benjamin S, Ozbayrak KR. Case study: neuroleptic withdrawal dyskinesia exacerbated by ongoing stimulant treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995 Nov ;34(11):1490-1494.
37. Corcos M, Pham-Scottez A. APA et trouble borderline. L'Encéphale. 2008 Déc ;34(Supplement 6):S219-S222.
38. Correia Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 Aoû ;44(8):748-755.
39. Cosgrove PVF. Risperidone Added to Methylphenidate in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. European Neuropsychopharmacology. 1996 Juin ;6(Supplement 3):11-12.
40. Courtois R, Champion M, Lamy C, Bréchon G. Hyperactivité chez l'enfant : réflexions sur les mécanismes psychopathologiques sous-jacents. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2007 Aoû ;165(6):420-427.

41. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jan ;44(1):64-72.
42. Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A. Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 ;14(2):207-218.
43. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Fév ;22(1):31-39.
44. Dollfus S, Petit P, Menard J. Etude pharmacoclinique d'un agoniste et d'un antagoniste de la dopamine dans l'autisme infantile précoce. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 1992 ;40(5-6):300-309.
45. Dorosz, Durand DV, Jeunne CL. Guide pratique des médicaments. Maloine; 2009.
46. Dumortier G, Welniarz B, Sauvebois C, Medjdoub H, Friche H, Siad N, et al. Prescription des psychotropes en pédopsychiatrie: limites des indications officielles et perspectives thérapeutiques. *L'Encéphale*. 2005 ;31(4):477-489.
47. Emond V, Joyal C, Poissant H. Neuroanatomie structurelle et fonctionnelle du trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). *L'Encéphale*. 2009 ;35(2):107.
48. Feeney DJ, Klykylo W. Risperidone and tardive dyskinesia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Nov ;35(11):1421-1422.
49. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Avr ;39(4):509-516.
50. Findling RL, Aman MG, Eerdekens M, Derivan A, Lyons B. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *American Journal of Psychiatry*. 2004 ;161(4):677.
51. Fourneret P, Boutiere C, Revol O. Trouble hyperactif avec déficit de l'attention ou dysharmonie d'évolution ? Soyons sûrs... *Archives de Pédiatrie*. 2005 Juil ;12(7):1168-1173.
52. Fourneret P, Purper-Ouakil D, Reneric F, Olivier V, Gaillez C. Comorbidités associés au trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : données épidémiologiques et implications thérapeutiques. *Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent*. 2005 Oct ;3(14):184-192.
53. Franc N, Maury M, Purper-Ouakil D. Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) : quels liens avec l'attachement ? *L'Encéphale*. 2009 Juin ;35(3):256-261.
54. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC -

Psychiatrie. 2005 Nov ;2(4):282-299.

55. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995 Juin ;52(6):444-455.
56. Gaucher M. Les enjeux de l'évaluation diagnostique du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2010 Sep ;20(3):73-78.
57. Gérardin P, Cohen D, Mazet P, Flament MF. Drug treatment of conduct disorder in young people. *European Neuropsychopharmacology*. 2002 Oct ;12(5):361-370.
58. Ghaziuddin M. Les troubles psychiatriques associés à l'autisme et au syndrome d'Asperger. *Le Bulletin scientifique de l'arapi*. 2008 Printemps ;(21):43-44.
59. Gilloots M, Faure P, Ménéchal J, Beyer H, Zimmermann M. Le symptôme hyperactivité-troubles de l'attention : De l'écart entre clinique et nosographie. *Information Psychiatrique*. 2002 Jan ;78(1):26-36.
60. Goldstein S, Schwabach AJ. The comorbidity of Pervasive Developmental Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord*. 2004 Juin ;34(3):329-339.
61. Golse B, Braconnier A. L'hyperactivité en question. Faculté de médecine Necker, Paris: 2003.
62. Gonon F, Guilé J, Cohen D. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2010 Aoû ;58(5):273-281.
63. Gorwood P, Wohl M, Purper D. Génétique des pathologies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent. *EMC - Psychiatrie*. 2004 Jan ;1(1):4-14.
64. Graindorge C. Hyperactivité de l'enfant : une approche psychopathologique. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2006 Sep ;164(7):607-612.
65. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Fév ;41(2 Suppl):26S-49S.
66. Greiner C, Enss E, Haen E. [Drug-induced psychosis after intake of a modified--release formulation of methylphenidate]. *Psychiatr Prax*. 2009 Mar ;36(2):89-91.
67. Günther T, Herpertz-Dahlmann B, Jolles J, Konrad K. The influence of risperidone on attentional functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and co-morbid disruptive behavior disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2006 ;16(6):725-735.
68. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children

with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000 ;30(3):245–255.

69. Haute autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence : RISPERDAL - RISPERDALORO - RISPERDALCONSTA [Internet]. www.has-sante.fr. Available from: <http://www.has-sante.fr>
70. Haute autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence : QUASYM LP [Internet]. 2010 Mar 10; Available from: <http://www.has-sante.fr>
71. Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health*. 2007 1;43(1-2):19-24.
72. Hollis C, Thompson A. Acute Dyskinesia on Starting Methylphenidate After Risperidone Withdrawal. *Pediatric Neurology*. 2007 10;37(4):287-288.
73. Hollway J, others, McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*. 2002 ;347(5):314.
74. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Fév ;40(2):147-158.
75. Joly F. L'enfant hyperactif: (De quoi s'agit-il ? Pourquoi s'agite-t-il ?). Editions du Papyrus; 2008.
76. Kabuth B. Intérêts et limites de l'hyper spécificité en pédopsychiatrie. *Revue des Hôpitaux de Jour Psychiatriques et des Thérapies Institutionnelles*. 2007 ;13-19.
77. Kewley GD. Risperidone in comorbid ADHD and ODD/CD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Nov ;38(11):1327-1328.
78. Klein RG, Abikoff H, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollack S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1997 Déc ;54(12):1073-1080.
79. Kreppner JM, O'Connor TG, Rutter M. Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *J Abnorm Child Psychol*. 2001 Déc ;29(6):513-528.
80. 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. *European Neuropsychopharmacology*. 2004 Jan ;14(1):11-28.
81. Le Heuzey M. La prescription actuelle du méthylphénidate (Ritaline®). *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2009 10;57(7-8):621-625.
82. Le Heuzey M. Cahiers de FMC du 23 mai 2005 sur l'hyperactivité de l'enfant et de l'adolescent [Internet]. Available from: [Le quotidien du médecin : mise au point](#)

83. Lemelin G, Lafortune D, Fortier I, Simard L, Robaey P. Étude du fonctionnement familial et de la symptomatologie des enfants présentant un TDA/H. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2009 Juil ;57(5):392-403.
84. Lenoir P, Malvy J, Bodier-Rethore C. *L'autisme et les troubles du développement psychologique*. Elsevier Masson; 2007.
85. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct ;36(7):849-861.
86. 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*. 1994 Oct ;11(2):107-118.
87. Lombroso PJ, Scahill L, King RA, Lynch KA, Chappell PB, Peterson BS, et al. Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Sep ;34(9):1147-1152.
88. Marcelli D. *Enfance et psychopathologie*. 8 éd. Elsevier Masson; 2009.
89. Mazet P, Stoleru S. *Psychopathologie du nourrisson et du jeune enfant*. 3 éd. Editions Masson; 2003.
90. Mircoli G, Bascioni S, Lucarelli C, Bellantuono C. Atypical antipsychotic drugs in the drug treatment of borderline personality disorder: A systematic review. *Quaderni Italiani di Psichiatria*. 2010 ;29(2):51-58.
91. Misès R. Les dysharmonies psychotiques : une approche nosographique. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2000 ;48(6):396-401.
92. Misès R, Quemada N. Les troubles des apprentissages à la pré-adolescence. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 1998 ;46(5-6):279-284.
93. Misès R, Quemada N, Botbol M, Bursztejn C, Durand B, Garrabé J, et al. Une nouvelle édition de la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent : la CFTMEA R-2000. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2002 Juin ;50(4):233-261.
94. Misès R. *Les pathologies limites de l'enfance*. PUF. Paris: 1990.
95. Nahshoni E, Spitzer S, Berant M, Shoval G, Zalsman G, Weizman A. QT interval and dispersion in very young children treated with antipsychotic drugs: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Avr ;17(2):187-194.
96. Nicolis H, Delvenne V. Analyse quantitative des facteurs de risque familiaux chez les adolescents hospitalisés en unité de crise. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2007 Nov ;55(7):407-412.

97. Ninivaggi FJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: rethinking diagnosis and treatment implications for complicated cases. *Conn Med*. 1999 Sep ;63(9):515-521.
98. Nosè M, Cipriani A, Biancosino B, Grassi L, Barbui C. Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov ;21(6):345-353.
99. O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding J, Adams D, Glover V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol. Psychiatry*. 2005 Aoû 1;58(3):211-217.
100. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*. 2002 Juin ;180:502-508.
101. Parikh MS, Klevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Avr ;18(2):157-178.
102. Pérusse D, Gérardin P, Cohen D, Flament M, Mazet P. Le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent: une revue des abords thérapeutiques. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2006 ;54(8):401–410.
103. Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, et al. Positive Effects of Methylphenidate on Inattention and Hyperactivity in Pervasive Developmental Disorders: An Analysis of Secondary Measures. *Biological Psychiatry*. 2007 Fév 15;61(4):538-544.
104. Pull CB. Classification internationale des maladies, dixième révision: chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. Elsevier Masson; 1994.
105. Purper-Ouakil D, Wohl M, Michel G, Mouren M, Gorwood P. Variations dans l'expression clinique du trouble déficit attentionnel/hyperactivité (TDAH) : rôle du contexte, du développement et de la comorbidité thymique. *L'Encéphale*. 2004 Déc ;30(6):533-539.
106. Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J, et al. Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 1995 Juin ;25(3):283-294.
107. Ravindran AV, Bradbury C, McKay M, da Silva TL. Novel uses for risperidone: focus on depressive, anxiety and behavioral disorders. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007 8;8(11):1693-1710.
108. Reiersen AM, Constantino JN, Todd RD. Co-occurrence of motor problems and autistic symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Juin ;47(6):662-672.

109. Reiersen AM, Todd RD. Co-occurrence of ADHD and autism spectrum disorders: phenomenology and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2008 Avr ;8(4):657-669.
110. Richard Y, Saint-Andre S, Lazartigues A. Caractéristiques d'une cohorte d'enfants et d'adolescents de la liste d'attente de consultation d'un service universitaire sectorisé de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU de Brest. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2008 Nov ;56(7):430-438.
111. Robert L, Findling M. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2008 ;69 Suppl 49-14.
112. Roskam I, Kinoo P, Nassogne MC. L'enfant avec troubles externalisés du comportement: approche épigénétique et développementale. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2007 ;55(4):204-213.
113. Sabuncuoglu O. Risperidone-to-methylphenidate switch reaction in children: three cases. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2007 Mar ;21(2):216-219.
114. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavare E, Gringras P. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev*. 2006 9;32(5):575-583.
115. Savov R. Clinical experience with risperidone in the treatment of children and adolescents with conduct disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Glasgow, UK: 1998.
116. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*. 2003 Avr 8;60(7):1130-1135.
117. Scholl J. La rispéridone en pédopsychiatrie. *Suppl. Neurone*. 2004 ;9(4):
118. Sharma RP, Javaid JI, Pandey GN, Janicak PG, Davis JM. Behavioral and biochemical effects of methylphenidate in schizophrenic and nonschizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 1991 Sep 1;30(5):459-466.
119. Shaw DS, Vondra JI. Infant attachment security and maternal predictors of early behavior problems: a longitudinal study of low-income families. *J Abnorm Child Psychol*. 1995 Juin ;23(3):335-357.
120. Shirk SR, Karver M. Prediction of treatment outcome from relationship variables in child and adolescent therapy: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2003 Juin ;71(3):452-464.
121. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Aoû ;47(8):921-929.
122. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S.

- Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Avr ;35(4):409-432.
123. Stahl SM, Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Flammarion Médecine-Sciences; 2002.
 124. Sternlicht HC, Wells SR. Risperidone in childhood schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Mai ;34(5):540.
 125. Stevens SE, Sonuga-Barke EJS, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, et al. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol*. 2008 Avr ;36(3):385-398.
 126. Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ, Wiegand RE, McDougale CJ. A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 ;14(1):49-56.
 127. Tardif E, Farinon P, Furnari A. Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité : état des recherches et traitement pharmacologique. *Schweizerische Zeitschrift für Heilpädagogik* Jg. 27-32.
 128. Tordjman S, Ferrari P, Golse B, Bursztejn C, Botbol M, Lebovici S, et al. "Dysharmonies psychotiques" et "Multiplex Developmental Disorder" : histoire d'une convergence. *Psychiatrie de l'Enfant*. 1997 ;XL(2):473-504.
 129. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002 Sep 1;110(3):e34.
 130. Vantalon V. L'hyperactivité de l'enfant. John Libbey Eurotext; 2005.
 131. Vergnaud Gétin C. TDAH, prédictif et/ou facteur de risque. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2007 Déc ;55(8):495-496.
 132. Vidal. Vidal 2011 : Le Dictionnaire. 87 éd. Vidal; 2011.
 133. Viennet S. Etude rétrospective portant sur 274 patients ayant reçu un diagnostic de "troubles hyperkinétiques". Faculté de médecine, Nancy: 2010.
 134. Willemsen MAP, van der Wal KGH. Medication-induced mandibular luxation in a seven-year-old patient. *Tijdschr Psychiatr*. 2008 ;50(1):61-64.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire

Recensement des associations thérapeutiques METHYLPHENIDATE – RISPERIDONE Informations à recueillir
--

Date de recueil : _____

Centre hospitalier : _____

Médecin : _____

Présentation du cas clinique :

Patient : Nom et Prénom : _____

Date de naissance : _____

Sexe : M ☐ F ☐

Diagnostic posé à la **première rencontre** (selon CIM 10) : _____ Date : _____

Diagnostic au moment de la **mise en place de l'association** : _____ Date : _____

" Facteurs influant sur **l'état de santé** " et motifs de recours aux services de santé (Facteur Z de la CIM 10) :

Antécédents familiaux de troubles mentaux et de troubles du comportement (Z81) :

Si oui, lesquels ? [cochez la (les) case(s) correspondante(s)]

Z81.0 ☐ Antécédents familiaux de retard mental

Z81.1 ☐ Antécédents familiaux d'abus d'alcool

Z81.3 ☐ Antécédents familiaux d'abus d'autres substances psycho-actives

Z81.8 ☐ Antécédents familiaux d'autres troubles mentaux et troubles du comportement

Co-morbidités :

- Psychiatriques (non traitées par l'association) : _____

- Somatiques : _____



AVANT L'ASSOCIATION

Monothérapie par Méthylphénidate ou Risperidone :

Médicament	Instauration ⁽¹⁾		Posologie maximale ⁽¹⁾		Arrêt ⁽¹⁾	
	Date	Posologie	Date	Posologie	Date	Posologie
Méthylphénidate						
Risperidone						

⁽¹⁾ : si applicable

Autres traitements :

Médicament	Instauration		Arrêt ⁽¹⁾	
	Date	Posologie	Date	Posologie

⁽¹⁾ : si applicable

MISE EN PLACE DE L'ASSOCIATION

Suivi de la **bithérapie** :

Médicament	Instauration		Posologie maximale ⁽¹⁾		Arrêt ⁽¹⁾	
	Date	Posologie	Date	Posologie	Date	Posologie
Méthylphénidate						
Risperidone						

⁽¹⁾ : si applicable

Sous quelle forme avez-vous prescrit le Méthylphénidate lors de la bithérapie ? (cochez la case correspondante)

☐ Ritaline [®] ☐ Ritaline LP [®] ☐ Concerta [®]

Co-prescriptions éventuelles – psychiatriques ou autres (en plus de la bithérapie) :

Médicament	Instauration		Arrêt ⁽¹⁾	
	Date	Posologie	Date	Posologie

⁽¹⁾ : si applicable



Evolution des symptômes psychiatriques :

	Symptômes présents avant la monothérapie ⁽¹⁾	Evolution des symptômes lors de la monothérapie ⁽¹⁾				Evolution des symptômes lors de la bithérapie ⁽¹⁾			
		Régression	Sans effet	Aggravation	Apparition	Régression	Sans effet	Aggravation	Apparition
Impulsivité									
Hyperactivité									
Inattention									
Trouble des conduites									
Agressivité									
TOP									
Troubles de l'humeur									
Troubles du sommeil									
Anxiété									
Trouble délirant									
Retrait psychotique									
Discordance									
Phobie(s)									
Tics									
Trouble dyspraxique									
Dyslexie									
(2)									
(2)									

⁽¹⁾ : cochez la (les) case(s) correspondante(s)

⁽²⁾ : autre, précisez



Effets secondaires (dus aux médicaments) constatés à la suite de la mise en place de cette association :

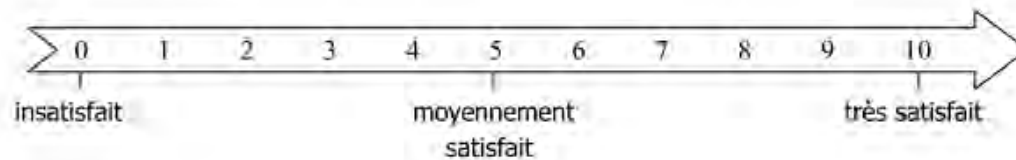
Système affecté	Symptômes	Symptômes présents lors de la monothérapie	Evolution à la suite de la mise en place de la bithérapie			
			Régression ⁽¹⁾	Sans effet ⁽¹⁾	Aggravation ⁽¹⁾	Apparition ⁽¹⁾
Métabolisme	Augmentation de l'appétit					
	Diminution de l'appétit					
	Prise de poids					
	Perte de poids					
	Galactorrhée et/ou aménorrhée et/ou gynécomastie					
	⁽²⁾					
SNC	Dyskinésie aiguë					
	Dyskinésie tardive					
	Céphalées					
	Somnolence					
	⁽²⁾					
Gastro-intestinal	Diarrhée					
	Constipation					
	Douleurs abdominales					
	Sécheresse buccale					
	Nausées					
	Vomissements					
Oculaire	Troubles de la vision					
⁽²⁾						
⁽²⁾						
⁽²⁾						

⁽¹⁾ : cochez la (les) case(s) correspondante(s)

⁽²⁾ : autre, précisez



Impression clinique globale sur le bénéfice de cette association (rapport bénéfice sur risque favorable ?) :



Pourriez-vous justifier en quelques mots la mise en place de l'association chez ce patient ?

TSVP

5/6



Jugement des parents (si possible) :

- Pensez-vous avoir une bonne **alliance thérapeutique** avec les parents ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires éventuels :

- Quel **regard** les parents ont-ils porté sur l'association à sa mise en place ?

- ☐ Plutôt positif
- ☐ Ambivalent
- ☐ Plutôt négatif

Commentaires éventuels :

- Les parents de l'enfant ont-ils été **demandeurs** de cette association ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires éventuels :

Annexe 2

Tableau de correspondances CFTMEA-R 2000 / CIM-10

Tableau de correspondances

CFTMEA-R 2000 / CIM 10

Les principes de classification étant différents, il n'a pas toujours été possible d'établir une correspondance terme à terme : "CIM" indique la nécessité de se reporter à la CIM 10 pour préciser le code approprié ; "-," signale que la CIM 10 demande un ou des caractères supplémentaires.

1	AUTISME ET TROUBLES PSYCHOTIQUES	Codes CIM
1.0	PSYCHOSES PRECOSES (TED)	
1.00	Autisme infantile précoce - type Kanner	F84.0
1.01	Autres formes de l'autisme	F84.1
1.02	Psychose précoce déficitaire. Retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques	F84.1 (+F70-79)
1.03	Syndrome d'Asperger	F84.5
1.04	Dysharmonies psychotiques	F84.8
1.05	Troubles désintégratifs de l'enfance	F84.3
1.08	Autres psychoses précoces ou autres TED	F84.8
1.09	Psychoses précoces ou TED NS	F84.9
1.1	SCHIZOPHRENIES	
1.10	Schizophrénie de l'enfant	F20.8
1.11	Tr. schizophrénique. à l'adolescence	
1.110	▪ Aspects prodromiques	F21
1.111	▪ Schizophrénie avérée	F20.-
1.2	TR. DELIRANTS	F22.8
1.3	TR. PSYCHOTIQUES AIGUS	
1.30	Trouble psychotique aigu polymorphe sans symptômes schizophréniques	F23.0
1.31	Trouble psychotique aigu polymorphe avec symptômes schizophréniques	F23.1
1.38	Autres troubles psychotiques aigus	F23.8
1.4	TR. THYMIQUES	
1.40	Psychoses dysthymiques de l'enfant	F84.8
1.41	Troubles thymiques de l'adolescent	F25.9
1.410	▪ Episode maniaque	F30.9
1.4100	○ EM actuel s'inscrivant dans un tr. bipolaire	F31.0
1.4101	○ sans symptômes psychotiques	F30.1
1.4102	○ avec symptômes psychotiques	F30.2
1.4103	○ Etat Mixte	F38.0
1.4104	○ Hypomanie	F30.0

1.411	▪ Episode dépressif (ED)	F32.9
1.4110	○ ED actuel dans un Tr bipolaire	F31.4
1.4111	○ ED sévère non mélancolique	F32.2
1.4112	○ ED sévère non mélancolique avec symptômes psychotiques	F32.3
1.4113	○ ED sévère mélancolique	F32.2
1.4114	○ ED sévère avec mélancolie délirante	F32.3
1.5	ETATS DEPRESSIFS APRES EPISODE PSYCHOTIQUE	F20.4
1.8	AUTRES TR. PSYCHOTIQUES	F28
1.9	TR. PSYCHOTIQUES NON SPECIFIES	F29

2	TR. NEVROTIQUES	
2.0	T. NEVROTIQUES A DOMINANTE ANXIEUSE	F41.8
2.1	T. NEVROTIQUES A DOMINANTE HYSTERIQUE	F44.- (CIM)
2.2	T. NEVROTIQUES A DOMINANTE PHOBIQUE	F40.- (CIM)
2.3	T. NEVROTIQUES A DOMINANTE OBSESSIONNELLE	F42.- (CIM)
2.4	T. NEVROTIQUES AVEC PREDOMINANCE DES INHIBITIONS	F48.9+ F46.4
2.5	DEPRESSION NEVROTIQUE	F48.9+ F32.9
2.6	CARACTERES NEVROTIQUES, PATHOLOGIES, NEVROTIQUES DE LA PERSONNALITE	F60.9+ F48.9
2.7	T. NEVROTIQUES AVEC PERTURBATIONS PREDOMINANTES DES FONCTIONS INSTRUMENTALES	Cf chap 6 ou F80-83 + F48.9
2.8	AUTRES TR. NEVROTIQUES	F48.9
2.9	TR. NEVROTIQUES NS	F48.9

3	PATHOLOGIES LIMITES	
3.0	DYSHARMONIES EVOLUTIVES	F60.3
3.1	PAT. LIMITE AVEC DOMINANTE DES TR. DE LA PERSONNALITE	F92.8
3.2	PATHOL. LIMITE AVEC DOMINANTE SCHIZOTYPIQUE	F21
3.3	PATHOL. LIMITE A DOMINANTE COMPORTEMENTALE	F91.9
3.4	DEPRESSIONS LIEES A UNE PATHOLOGIE LIMITE	F92.0
3.8	AUTRES PATHOL. LIMITES	F61
3.9	PATHOL. LIMITE NS	F98.9

4	TR. REACTIONNELS	
4.0	DEPRESSION REACTIONNELLE	F43.2 + F32.9
4.1	MANIFESTATIONS REACTIONNELLES	F43.2
4.2	SYNDROME DE STRESS POST-TRAUMATIQUE	F43.1

5	DÉFICIENCES MENTALES	
5.0	Q I 50 – 69	F70.-*
5.1	Q I 35-49	F71.-*
5.2	Q I 20 – 34	F72.-*
5.3	Q I < 20	F73.-*
5.4	QI Non Spécifié	F79.-*
5.x5	▪ Déficiences harmoniques	F70.-, F71.-, F72.-, F73.- ou F7.-9
5.x6	▪ Déficiences dysharmoniques	
5.x7	▪ Déficience avec polyhandicap sensoriel et/ou moteur (+codage du/des handicaps associés)	F78.- (Cf CIM)
5.x8	▪ Démences	F02.8
5.x9	▪ Non spécifiées	F03

*Préciser :

- .0 déficience du comportement absent ou minime
- .1 nécessitant surveillance ou traitement
- .8 Autres déficiences du comportement
- .9 sans mention de déficience du comportement

6	TR. DU DEVELOPPEMENT ET DES FONCTIONS INSTRUMENTALES	
6.0	TR. DE LA PAROLE ET DU LANGAGE	
6.00	Troubles isolés de l'articulation	F80.0
6.01	Troubles du développement du langage	F81.1
6.010	• Retard de parole	F80.1
6.011	• Retard simple de langage	F80.1
6.012	• Dysphasie	F80.2
6.018	• Autres tr du développement du langage	F80.8
6.02	Aphasie acquise	
6.020	• Aphasie acquise avec épilepsie	F80.3
6.028	• Autres aphasies acquises	R47.1 (CIM)

6.03	Mutisme	
6.030	▪ Mutisme total	R47.0
6.031	▪ Mutisme électif	F94.0
6.04	Bégaiement	F98.5
6.08	Autres tr. de la parole et du langage	R47.8
6.09	Tr. de la parole et du langage NS	F80.9

6.1	TR. COGNITIFS ET DES ACQUISITIONS SCOLAIRES	
6.10	Tr. lexicographiques	
6.100	▪ Dyslexie isolée	F81.0
6.101	▪ Tr. de l'orthographe isolé	F81.1
6.108	▪ Autres tr. lexicographiques	F81.8
6.11	Tr. spécifiques de l'arithmétique (dyscalculie)	F81.2
6.12	Tr. du raisonnement (dysharmonies cognitives)	F88
6.13	Tr. de l'attention sans hyperkinésie	F98.8
6.18	Autres tr. cognitifs & des acquisitions scolaires	F81.8
6.19	Tr. cognitifs & des acquisitions scolaires NS	F81.9

6.2	TR. PSYCHOMOTEURS	
6.20	Retard psychomoteur (tr. spécifiques du développement moteur)	F82
6.21	Tics	
6.210	▪ Tics isolés	F95.0
6.211	▪ Maladie de Gilles de la Tourette	F95.2
6.28	Autres tr. psychomoteurs	F82
6.29	Tr. psychomoteurs NS	F82

7	TR. DES CONDUITES & DU COMPORTEMENT.	
7.0	TR. HYPERKINETIQUES	
7.00	Hyperkinésie avec troubles de l'attention	F90.0
7.08	Autres tr. hyperkinétiques	F90.8
7.09	Tr. hyperkinétiques NS	F90.9

7.1	TR. DES CONDUITES ALIMENTAIRES	
7.10	Anorexie mentale	
7.100	▪ Anorexie mentale restrictive	F50.0
7.101	▪ Anorexie mentale boulimique	F50.0+ F50.2
7.11	Anorexie mentale atypique	F50.1
7.12	Boulimie	F50.2
7.13	Boulimie atypique	F50.3
7.14	Tr. des conduites alimentaires du nourrisson et de l'enfant	F98.2
7.15	Troubles alimentaires du nouveau-né	F98.2
7.18	Autres tr. des conduites alimentaires	F98.2
7.19	Tr. Des conduites alimentaires NS	F50.9
7.2	CONDUITES SUICIDAIRES	Tentatives de suicide Idées suicidaires
		Z91.5 R45.8

7.3	TR. LIES A L'USAGE DE DROGUES OU D'ALCOOL*	
7.30	Continu	F1x.25
7.31	Occasionnel	F1x.9
7.32	En rémission	F1x.20
7.38	▪ Alcool	F10.-
7.3x0	▪ Morphiniques	F11.-
7.3x1	▪ Cannabis	F12.-
7.3x2	▪ Hypnotiques et Tranquillisant	F13.-
7.3x3	▪ Cocainé	F14.-
7.3x4	▪ Autre	F19.-

*Pour plus de précision (autres extensions) cf CIM

7.4	TR. DE L'ANGOISSE DE SEPARATION	F93.0
7.5	TR. DE L'IDENTITE ET DES CONDUITES SEXUELLES	
7.50	Troubles de l'identité sexuelle	F64.2
7.51	Troubles de la préférence sexuelle	F65.- (CIM)
7.52	Manifestations en rapport avec des préoccupations excessives concernant le développement sexuel et son orientation	F66.0
7.58	Autres tr. des conduites sexuelles	F66.8
7.59	Tr. des conduites sexuelles NS	F66.9
7.6	PHOBIES SCOLAIRES	F94.8

7.7	AUTRES TR. CARACTERISES DES CONDUITES	
7.70	Pyromanie	F63.1
7.71	Kléptomanie	F63.2
7.72	Trichotillomanie	F63.3
7.73	Fugues	F91.9
7.74	Violence contre les personnes	R45.6
7.75	Conduites à risques	F91.9
7.76	Errance	F91.9
7.78	Autres tr. caractérisé des conduites	F91.8
7.8	Autres tr. des conduites & des comport.	F91.8
7.9	tr. des conduites & des comport. NS	F91.9

8	TR. A EXPRESSION SOMATIQUE	
8.0	AFFECTIONS PSYCHOSOMATIQUES	F45.0
8.1	TR. PSYCHOFONCTIONNELS	F45.- cf CIM
8.2	TR. HYPOCONDRIQUES	F45.2
8.3	ENURESIE	F98.0
8.4	ENCOPRESIE	F98.1
8.5	TR. DU SOMMEIL	F51.9
8.6	RETARD DE CROISSANCE PSYCHOGENE	F94.1 + R62
8.8	AUTRES TR. A EXPRESSION SOMATIQUE	F45.8
8.9	TR. A EXPRESSION SOMATIQUE NS	F45.9

9	VARIATIONS DE LA NORMALE	
9.0	ANGOISSES, RITUELS, PEURS	F93.- cf CIM
9.1	MOMENTS DEPRESSIFS	
9.2	CONDUITES D'OPPOSITION	
9.3	CONDUITES D'ISOLEMENT	
9.4	DIFFICULTES SCOLAIRES NON CLASSABLES AILLEURS	F81.8
9.5	RETARDS OU REGRESSIONS TRANSITOIRES	Z55.3
9.6	ASPECTS ORIGINAUX DE LA PERSONNALITE	R62.0
9.8	AUTRES	cf CIM
9.9	NS	cf CIM

VU

NANCY, le 19 avril 2011

Le Président de Thèse

NANCY, le 19 avril 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur D. SIBERTIN-BLANC

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 3603

NANCY, le 28 avril 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La bithérapie méthylphénidate - rispéridone tend à émerger parmi les stratégies thérapeutiques utilisées en pédopsychiatrie. Bien que n'étant ni déconseillée, ni contre-indiquée, cette association pose un problème évident d'interaction pharmacologique, compte tenu des effets dopaminergiques inverses des deux psychotropes.

Outre la problématique pharmacologique, non traitée dans ce travail, l'utilisation de la bithérapie méthylphénidate - rispéridone en pédopsychiatrie soulève la question des indications thérapeutiques. A partir d'une étude descriptive rétrospective, l'auteure se propose d'étudier le profil clinique de 44 enfants ayant bénéficié de cette association médicamenteuse. Ce travail permet également d'évaluer l'évolution des symptômes psychiatriques, ainsi que les effets secondaires apparus sous bithérapie. Constituée de trois parties, l'étude se présente sous une forme classique : matériel et méthodes, résultats et discussion.

Concernant les résultats, l'auteure décrit en premier lieu les caractéristiques générales de l'échantillon, ainsi que les diagnostics psychiatriques. Y sont également exposés les modalités de la prescription médicamenteuse, ainsi que l'évolution des symptômes psychiatriques selon une perspective dimensionnelle.

La discussion est initialement tournée vers l'utilisation du méthylphénidate et/ou de la rispéridone en pédopsychiatrie, en la confrontant aux résultats de l'étude. Puis, à partir des diagnostics catégoriels posés aux patients, sont discutés les caractéristiques générales de l'échantillon, ainsi que le traitement chimiothérapeutique. Enfin, l'auteure se penche plus précisément sur le profil clinique des patients : selon une perspective diachronique, l'analyse dimensionnelle des symptômes psychiatriques couplée à une approche catégorielle, l'amène à s'interroger sur la question de « l'hyperactivité », avec notamment sa place au sein des organisations psychotiques de l'enfance.

TITRE EN ANGLAIS :

Bithérapie methylphenidate - risperidone in child psychiatry: clinical profile of 44 patients

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNEE 2011

MOTS CLEFS :

Bithérapie, Méthylphénidate, Rispéridone, Pédopsychiatrie, Profil clinique.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex