

Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France

| Avril 2017

Résumé

Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes.

Le TDAH, qui atteindrait environ 2% à 5% des enfants d'âge scolaire, est à l'origine d'une altération des relations avec l'entourage et de l'apprentissage scolaire. Il nécessite une prise en charge, en particulier quand les symptômes deviennent un handicap et sont une source de souffrance. La prescription de méthylphénidate doit s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale et en complément des mesures correctives citées ci-dessus.

En France, le méthylphénidate n'est pas indiqué en initiation dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Cependant, chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte.

Etat des lieux de l'utilisation du méthylphénidate en France

- Une **augmentation des chiffres de vente est observée entre 1996 et 2014** ; cependant, l'utilisation de ce médicament en France **reste faible notamment en comparaison à d'autres pays européens**.
- D'après les chiffres issus des données de remboursement de l'Assurance Maladie, l'utilisation de méthylphénidate a poursuivi sa progression en France entre 2012 et 2014 et ce, quel que soit le sexe et la catégorie d'âge considérée.
- Conformément à l'épidémiologie du TDAH et aux indications du méthylphénidate, **les utilisateurs sont principalement de sexe masculin et sont âgés de 6 à 17 ans**. Les **initiations de traitement concernent principalement des enfants âgés de 6 à 11 ans**.
- Parmi l'ensemble des initiateurs de traitement entre 2008 et 2014, **la durée médiane de traitement a été de 1,6 an**. Cette durée ne diffère pas selon le sexe mais elle est plus élevée chez les moins de 18 ans que chez les adultes.
- On notera la persistance d'un nombre restreint d'initiations du traitement chez l'adulte. Parmi les patients adultes qui initient le traitement, la durée de traitement est limitée.
- **Environ 30% des initiations de traitement sont mises en œuvre par des médecins libéraux, spécialistes et généralistes**, allant ainsi à l'encontre des recommandations de primo-prescription hospitalière par un spécialiste.

Sécurité d'emploi du méthylphénidate

- Comme pour tout médicament, **l'utilisation du méthylphénidate peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque de survenue peut-être limité par le respect des conditions d'utilisation**.
- Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière sont **principalement les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires** ; et chez l'enfant, **le risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale**. Ces risques surviennent en particulier lors d'une utilisation prolongée ce qui explique pourquoi la nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réévaluée.
- La surveillance du méthylphénidate en pharmacovigilance confirme le profil de sécurité d'emploi connu de ce produit. **Les données collectées n'ont globalement pas identifié de nouveau risque**.
- Les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance mettent en évidence des initiations de traitement chez des adultes atteints de TDAH. Cette utilisation est hors AMM en France et peut favoriser la survenue d'effets indésirables notamment cardiovasculaires et cérébrovasculaires.
- Les conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mises en place en France semblent limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné.

En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, les médicaments en contenant font l'objet d'une surveillance renforcée en pharmacovigilance comme en addictovigilance et de mesures de réduction des risques mises en place par l'ANSM et l'agence européenne des médicaments (EMA).

En septembre 2012, l'ANSM a procédé à une sensibilisation des professionnels de santé sur les risques et les conditions d'utilisation du méthylphénidate. Par ailleurs, un feuillet d'information à remettre aux patients et/ou à leur famille est disponible sur le site de l'ANSM depuis le 7 juillet 2013.

Les données collectées et présentées dans ce rapport montrent globalement, malgré sa progression, une utilisation du méthylphénidate qui reste faible en comparaison à d'autres pays européens et à la prévalence de la maladie. La poursuite du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, mis en place depuis 2006, est justifiée par la population pédiatrique à laquelle il s'adresse, le suivi des mesures de réduction des risques mises en place, la persistance d'une utilisation en initiation chez l'adulte et l'existence de pratiques de mésusage.

Sommaire

Glossaire	5
I. INTRODUCTION	6
II. LE DIAGNOSTIC DE TDAH	7
III. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET LA POSOLOGIE DU METHYLPHENIDATE	8
IV. LES DONNEES DE VENTE ET DE REMBOURSEMENT DU METHYLPHENIDATE	10
1. DONNEES INTERNATIONALES	10
2. DONNEES FRANÇAISES	11
a. Données de vente de 1996 à 2014	11
b. Données de l'Assurance maladie entre 2008 et 2014	12
3. POINTS CLES	17
V. LA SECURITE D'EMPLOI DU METHYLPHENIDATE	18
1. LES EFFETS INDESIRABLES DU METHYLPHENIDATE	18
a. Effets indésirables neuropsychiatriques	19
b. Effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires	21
c. Effets indésirables sur la croissance et le poids	23
d. Risque lors d'une utilisation pendant la grossesse	23
2. UTILISATION DU METHYLPHENIDATE EN DEHORS DE L'AMM	24
a. Utilisation du méthylphénidate chez l'adulte	24
b. Mésusage et risque d'abus et de dépendance	24
3. POINT CLES	26
VI. LES MESURES DE SURVEILLANCE ET DE REDUCTION DES RISQUES	27
1. SUIVI DE L'UTILISATION ET SURVEILLANCE RENFORCEE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE EN FRANCE	27
2. PLAN DE GESTION DES RISQUES EUROPEEN	27
VII. LES MESURES POUR FAVORISER LE BON USAGE	29
1. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE RESTREINTES	29
2. INFORMATION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS	29
3. ÉVALUATION DE L'EFFICACITE DES MESURES DE REDUCTION DES RISQUES	30
VIII. CONCLUSIONS	30
LIRE AUSSI	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Abréviations

AIP	Autorisation d'importation parallèle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CEIP	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CTPV	Comité technique de pharmacovigilance
CT CEIP	Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CIM 10	Classification internationale des maladies de l'OMS, 10 ^{ème} révision
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DSM IV TR	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la Société américaine de psychiatrie, 4 ^{ème} édition révisée
DSM V	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la Société américaine de psychiatrie, 5 ^{ème} édition
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA	Food and drug administration
ICH E2A	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use – Clinical safety data management definitions and standards for expedited reporting
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
MPH	Méthylphénidate
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGR	Plan de gestion des risques
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
TDAH	Trouble déficit de l'attention / hyperactivité

Glossaire

Abus de médicament

Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

Base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance)

Base de données dénommée "EudraVigilance" sous la responsabilité de l'EMA qui centralise les cas d'effets indésirables survenus dans l'Espace économique européen (EEA) ou dans d'autres pays pour tous les médicaments utilisés dans l'EEA.

Base nationale de pharmacovigilance

Base de données qui centralise, sous la responsabilité de l'ANSM, les cas anonymisés d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance.

Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'une exposition professionnelle.

Effet indésirable grave

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Mésusage

Usage intentionnel, non conforme à une autorisation ou un enregistrement et considéré comme inapproprié car susceptible d'exposer le patient à un risque avéré ou potentiel sans bénéfice thérapeutique corrélatif.

Pharmacodépendance

Ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente (article R. 5132-97).

Usage détourné

Utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) (glossaire ANSM 2011).

Utilisation hors-AMM

Usage intentionnel non conforme à une autorisation (AMM, ATU, AIP) ou à un enregistrement et dans un but médical.

I. Introduction

Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans le trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, dans le cadre d'une prise en charge globale, lorsque des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Sa structure chimique est apparentée à celle de l'amphétamine.

Les spécialités disponibles se distinguent par la cinétique de libération du méthylphénidate :

- forme à libération immédiate :
 - Ritaline® 10 mg comprimé (autorisée depuis 1995),
- formes à libération prolongée :
 - Ritaline® LP 10, 20, 30, 40 mg, gélule à libération prolongée (autorisée depuis 2003 et 2011 pour le dosage 10 mg),
 - Concerta® 18, 36, 54 mg, comprimé à libération prolongée (autorisée depuis 2003),
 - Quasym® LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, gélule à libération modifiée (autorisée depuis 2006).
 - Medikinet® 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg gélule à libération modifiée (autorisée depuis 2011)

Depuis 1999, la forme à libération immédiate Ritaline® 10 mg comprimé est également indiquée dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en seconde intention en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Ces spécialités sont inscrites sur la liste des stupéfiants et soumises à des conditions de prescription et de délivrance restreintes.

En octobre 2012, la Commission de la Transparence de la Haute autorité de santé (HAS) a considéré que le service médical rendu par ces spécialités était important dans le cadre de leurs indications.

En France, entre le début de sa commercialisation en 1996 (mise à disposition de la forme à libération immédiate) et 2004 (mise à disposition des formes à libération prolongée), son utilisation est restée presque confidentielle. Elle a ensuite régulièrement augmenté, tout en restant très inférieure à celle d'autres pays européens ou de l'Amérique du Nord. A ce jour, le nombre d'utilisateurs en France reste bien inférieur au nombre estimé d'enfants atteints de TDAH.

Compte tenu des risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires, cérébrovasculaires, des effets possibles sur la croissance staturo-pondérale et la maturation sexuelle d'une part, et des risques d'abus et d'usage détourné d'autre part, des mesures particulières de surveillance et de réduction des risques ont été mises en place.

En janvier 2009, l'Agence européenne du médicament (EMA) a confirmé que la balance bénéfique/risque était positive tout en recommandant un renforcement de l'information sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) européen commun à l'ensemble des spécialités contenant du méthylphénidate. Ce dernier repose essentiellement sur des études de suivi de la sécurité d'emploi et sur des mesures d'information des prescripteurs.

En septembre 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a rappelé par courrier aux prescripteurs et aux pharmaciens les risques et les précautions d'emploi relatifs à ce médicament. Par ailleurs, un feuillet d'information intitulé « VOUS et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) par méthylphénidate » à destination des patients et/ou de leur famille est également disponible sur le site de l'ANSM.

En avril 2016, dans le cadre du PGR européen, des documents d'aide à la prescription et au suivi du traitement ont également été mis à la disposition des prescripteurs. Ces documents sont téléchargeables à partir du site Internet <http://methylphenidate-guide.eu/fr>.

Par ailleurs, l'Agence poursuit le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place depuis 2006, ainsi que la surveillance de l'utilisation du méthylphénidate à partir des données de l'Assurance Maladie.

Un premier rapport sur les données d'utilisation et de sécurité jusqu'à fin 2012 avait été publié en juillet 2013. Un état des lieux récent des données d'utilisation et de sécurité en France est présenté dans ce 2^{ème} rapport.

II. Le diagnostic de TDAH

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique.

Son diagnostic est fondé sur la clinique et l'anamnèse. Il nécessite d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique, donc de recueillir des informations à partir de l'entourage de l'enfant (parents, instituteurs, professeurs...). Il est souvent associé à des co-morbidités psychiatriques telles que trouble oppositionnel avec provocation et trouble des conduites par exemple.

Les symptômes majeurs sont :

- le déficit attentionnel (caractérisé par l'incapacité à terminer une tâche, la fréquence des oublis, la distractibilité et le refus ou l'évitement des tâches exigeant une attention soutenue),
- l'hyperactivité motrice (constituée d'une agitation incessante, d'une incapacité à rester en place quand les conditions l'exigent, notamment en milieu scolaire, et d'une activité désordonnée et inefficace),
- l'impulsivité (définie par la difficulté à attendre, le besoin d'agir et la tendance à interrompre les activités d'autrui).

Le TDAH est caractérisé notamment dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association (DSM-V)¹ et dans la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-10)². Les deux classifications requièrent la présence d'un nombre suffisant de symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité non congruents avec le niveau de développement général et persistant depuis plusieurs mois. Par ailleurs, ces symptômes doivent être observables dans plusieurs contextes (à la maison et à l'école ou dans le milieu professionnel) et être associés à des troubles de l'adaptation et du fonctionnement social³. Comparé à la version précédente du DSM (DSM-IV), le DSM-V introduit les critères diagnostiques du TDAH chez l'adulte. Cependant, le DSM-V précise que le TDAH débute dans l'enfance et qu'il est important d'avoir un tableau clinique significatif avant l'âge de 12 ans.

Bien que les critères diagnostiques soient presque les mêmes, la définition de la CIM-10 est beaucoup restrictive. La rubrique diagnostique est celle des troubles hyperkinétiques recouvrant un nombre minimum de symptômes dans chacune des catégories inattention, hyperactivité et impulsivité. Elle est donc associée aux formes les plus sévères de TDAH, qui bénéficieront le plus de mesures interventionnelles.

L'évaluation de la prévalence en France varie en fonction de la méthode diagnostique et des critères de mesure utilisés. Sur la base des études épidémiologiques s'appuyant sur les conceptions strictes utilisées dans la CIM-10, qui sont proches des conceptions cliniques européennes, l'expertise collective INSERM⁴ réalisée en 2002 a estimé, à partir d'études internationales, que 2% des enfants d'âge scolaire, dont les ¾ environ sont des garçons, souffraient de TDAH. Une enquête téléphonique menée en 2011⁵ a estimé à 3,5% la prévalence du TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans, parmi lesquels 45,5% présenteraient une dominante "trouble de l'attention", 35,9% une dominante "hyperactivité-impulsivité" et 17,6% une combinaison des deux composantes.

L'Association Américaine de Psychiatrie estime, dans le DSM-V, que la prévalence du TDAH est d'environ 5% des enfants d'âge scolaire dans la plupart des cultures. La prévalence chez l'adolescent est peu étudiée. En extrapolant ces différentes estimations à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans, le nombre d'enfants souffrant de TDAH en France métropolitaine serait compris entre environ 190 000 et 480 000.

En décembre 2014, la HAS a publié un rapport intitulé « Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ».

L'objectif de cette recommandation est d'aider les médecins assurant les soins de premier recours face à un enfant ou un adolescent présentant des signes évocateurs d'un TDAH :

- à mener leur mission de repérage du trouble ;
- à conduire une démarche diagnostique initiale et d'orientation dans le système de soins ;

¹ American Psychiatric Association. DSM-V Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition.

² Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes 10e révision 1992

³ Expertise opérationnelle INSERM. Santé de l'enfant – Propositions pour un meilleur suivi. Les éditions INSERM 2009.

⁴ Expertise collective INSERM. Troubles mentaux : Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Les éditions INSERM 2002.

⁵ Lecendreau M. Epidémiologie du TDAH en France [en ligne] <http://www.tdah-france.fr/Prevalence-du-TDAH-en-France.html>

- à participer au suivi en collaboration avec un médecin spécialiste du trouble, ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH.

Une fois le diagnostic posé par un médecin spécialiste du trouble, la prise en charge doit être globale et adaptée aux symptômes de l'enfant et à leur sévérité. Cette prise en charge a pour objectif d'agir à la fois sur les symptômes du TDAH, sur les comorbidités associées et d'informer et conseiller la famille. La prise en charge sera d'autant plus efficace qu'elle est précoce.

En première intention, une prise en charge non médicamenteuse doit être mise en œuvre, combinant en fonction des besoins de l'enfant des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être initié. Le méthylphénidate est le seul médicament disponible à ce jour indiqué pour le traitement pharmacologique du TDAH en France. D'autres traitements du TDAH sont disponibles dans d'autres pays européens, notamment au Royaume-Uni, il s'agit de l'atomoxétine (Strattera®), de la lisdexamfetamine (Elvanse®) et de la dexamfetamine.

III. Les indications thérapeutiques et la posologie du méthylphénidate

>> Indications thérapeutiques

- Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives psychologiques, éducatives et sociales seules s'avèrent insuffisantes.

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-V ou les recommandations de la CIM-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

Le traitement doit être initié et suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant.

Une prise en charge éducative appropriée des patients atteints de TDAH est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH. Lorsque les mesures non médicamenteuses seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire ce médicament devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité, de la chronicité des symptômes et de leur impact sur le fonctionnement scolaire, familial et social, en tenant compte de l'âge de l'enfant.

- La forme à libération immédiate Ritaline® 10 mg comprimé est également indiquée dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

La narcolepsie est caractérisée par des accès d'endormissements irrésistibles durant la journée et une fragmentation du sommeil nocturne. Les attaques de cataplexie sont caractérisées par des brusques relâchements du tonus musculaire sans perte de conscience. La narcolepsie est une maladie rare dont la prévalence dans les pays occidentaux est estimée entre 20 et 60 personnes pour 100 000^{6,7}.

⁶ Overeem S, Black Jr, Lammers G. Narcolepsy: immunological aspects. Sleep Med Rev. 2008;12:95-107.

⁷ Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. Clin Chest Med. 2010;31(2):371-81. Avril 2017

>> Posologie dans le TDAH

Il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible possible et d'adapter progressivement la posologie en fonction de chaque enfant. L'efficacité du méthylphénidate dans le TDAH a été démontrée dès 0,3 mg/kg/j.

En règle générale la posologie ne dépasse pas 1 mg/kg/j. La posologie quotidienne maximale recommandée de méthylphénidate est de 60 mg/j.

Il convient d'éviter l'administration de méthylphénidate l'après-midi ou le soir en raison du risque d'insomnie.

En cas d'absence d'amélioration après 1 mois, le traitement doit être interrompu.

Utilisation prolongée

Il est souhaitable que la durée du traitement par méthylphénidate soit définie. La balance bénéfique/risque à long terme du méthylphénidate n'a pas été évaluée de façon systématique dans les essais cliniques contrôlés et continue d'être évaluée.

Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté.

En cas de traitement prolongé chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il est recommandé d'interrompre régulièrement le traitement (au moins une fois par an) pour réévaluer son utilité. L'amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, qu'il soit temporaire ou définitif.

Il est recommandé de se référer au RCP des spécialités disponibles.

En France, le méthylphénidate n'est pas indiqué en initiation dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels le traitement continue de montrer un bénéfice évident, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Dans certains pays européens dont la Suède et l'Irlande, une autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 2014 pour la spécialité Ritaline® dans le traitement du TDAH chez l'adulte dans le cadre d'une prise en charge globale.

IV. Les données de vente et de remboursement du méthylphénidate

1. Données internationales

Les données recueillies pour huit pays européens⁸ ainsi que pour les Etats-Unis mettent en évidence une très forte disparité de l'utilisation du méthylphénidate au cours des années 2012-2014. Elles montrent également que les tendances diffèrent d'un pays à l'autre. Toutes ces données ont été converties en nombre de « Defined Daily Dose » (DDD) - ou « Dose Définie Journalière » (DDJ) en français, lorsqu'elles n'étaient pas directement exprimées dans cette unité⁹.

La « Dose Définie Journalière » constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à des fins de comparaison internationale et d'analyse statistique. Pour le méthylphénidate, la DDJ est de 30 mg. Conformément à la méthodologie recommandée par l'OMS, ces calculs ont été effectués sur l'ensemble de la population (source INSEE) et ils ne tiennent pas compte des éventuelles modifications de proportion entre les différentes classes d'âge. Ils ne tiennent pas compte non plus des différences qui peuvent exister dans la structure par âge de la population d'un pays à l'autre.

Parmi ces neuf pays, l'Italie est celui dans lequel l'utilisation du méthylphénidate est de loin la plus faible (0,02DDJ/1000H/J). La France se situe juste après l'Italie, avec un niveau d'utilisation supérieur à ce dernier mais bien moindre que celui observé dans les pays scandinaves, de même qu'en Espagne ou au Royaume-Uni. La courbe de progression en France, que retrace la Figure 2, doit donc être relativisée, en prenant en considération les niveaux de consommation relevés dans d'autres pays. Quant aux Etats-Unis, même si leur niveau de consommation demeure élevé, il est cependant un peu plus faible que dans les pays scandinaves et, surtout, il s'inscrit dans une légère tendance à la baisse, contrairement à la Scandinavie, où l'utilisation continue à progresser d'une année sur l'autre, notamment en Suède.

⁸ Les données européennes dont dispose l'ANSM portent exclusivement sur les 5 principaux marchés européens et proviennent d'IMS-MIDAS. Les données de marché sur les Etats-Unis qui y ont été ajoutées proviennent également d'IMS-MIDAS. Les données portant sur les 3 pays scandinaves proviennent des bases nationales pharmaceutiques accessibles en ligne : <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel> pour la Suède, <http://medstat.dk/en> pour le Danemark, et <http://www.norpd.no> pour la Norvège.

⁹ Les données brutes françaises sont exprimées en nombre de boîtes, tandis que les données de la base IMS-MIDAS sont exprimées en nombre d'unités de prise. Dans l'un et l'autre cas, un travail de conversion en nombre de DDJ a dû être entrepris.

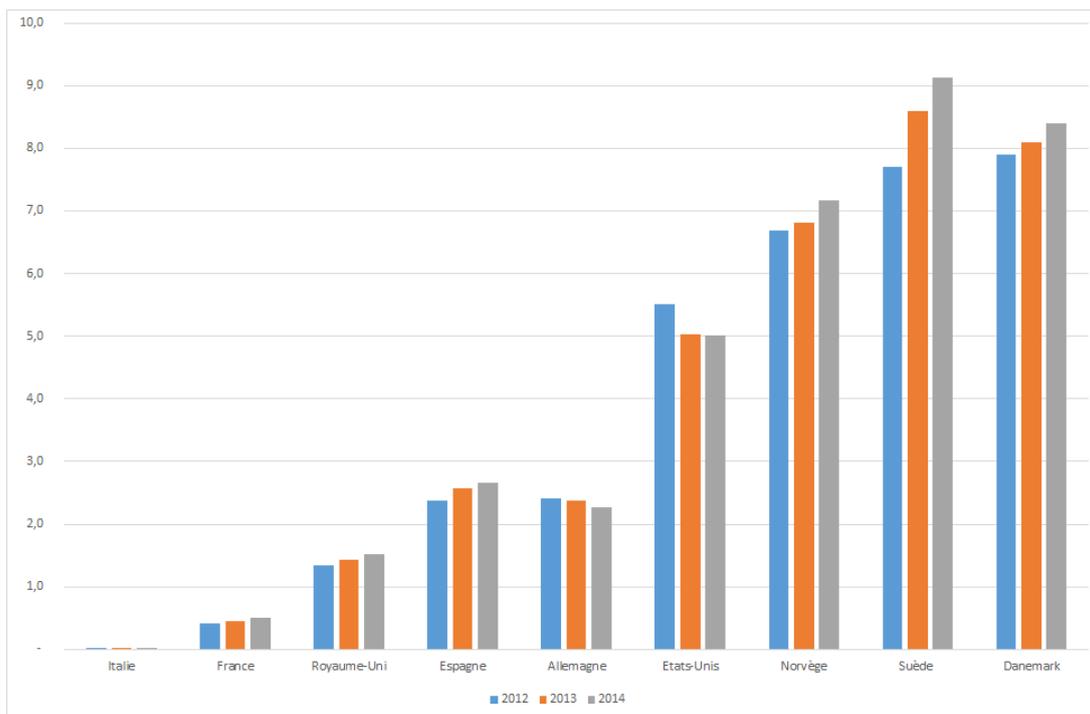


Figure 1. Nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour au cours de la période 2012-2014 (IMS-MIDAS, 3 bases scandinaves⁹)

2. Données Françaises

a. Données de vente de 1996 à 2014

Les données issues des déclarations de ventes montrent une forte augmentation de l'utilisation des spécialités composées de méthylphénidate depuis le début de la commercialisation de cette molécule en 1996. En effet, le nombre de boîtes vendues est passé de 26 000 en 1996, à 220 000 en 2005 et à plus de 600 000 en 2014.

Les ventes calculées en nombre de DDJ pour 1 000 habitants par jour ont augmenté de 0,01 en 1996, à 0,18 en 2005 et 0,43 en 2012 (Figure 2).

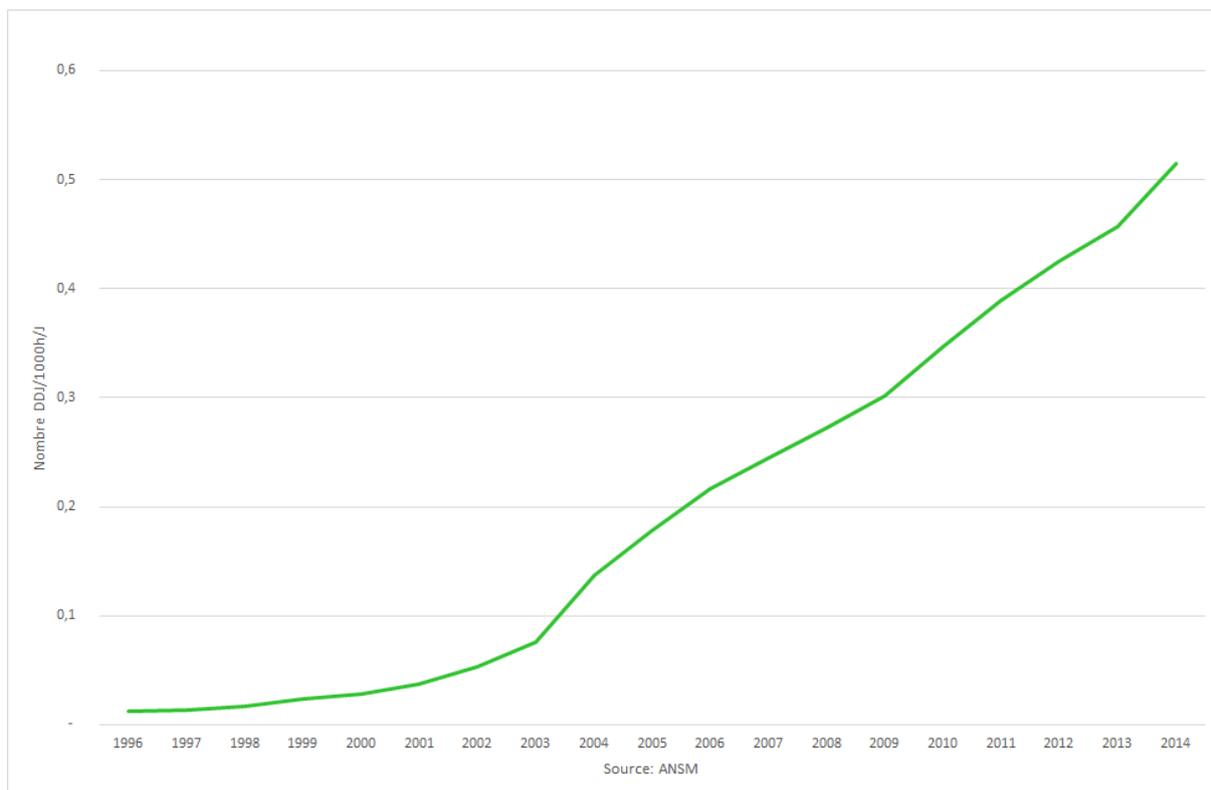


Figure 2. Evolution des ventes en France exprimées en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour (déclaration de ventes)

Après quelques années au cours desquelles les prescriptions ont été très confidentielles, la forte augmentation en 2004, concomitante avec la mise sur le marché des formes à libération prolongée, peut s'expliquer par une meilleure sensibilisation des prescripteurs à la prise en charge du TDAH et aux conclusions d'une nouvelle évaluation réalisée par l'EMA en 2009 de la balance bénéfice/risque du méthylphénidate dans son indication qui confirment qu'elle est favorable.

Les données de vente en 2015, non intégrées dans ce rapport, confirment une croissance de l'utilisation du méthylphénidate, à peine plus modérée. En effet, une augmentation de 11,2% est observée entre 2014 et 2015, contre 13,3% entre 2013 et 2014¹⁰.

Les informations sur la consommation apportées par les données de ventes sont uniquement quantitatives et ne peuvent apporter d'informations sur le profil des patients auxquels le méthylphénidate a été prescrit. Elles ont donc été complétées par une analyse plus qualitative des données de remboursement présentée ci-après.

b. Données de l'Assurance maladie entre 2008 et 2014

Les nombres annuels d'utilisateurs de méthylphénidate prévalents (c'est-à-dire ayant bénéficié d'au moins une délivrance de méthylphénidate au cours de l'année) et incidents (c'est à dire avec au moins une délivrance au cours de l'année mais aucune délivrance l'année précédente) ont été estimés sur la période 2008-2014 à partir des données de l'assurance maladie (données du système national interrégime de l'assurance maladie, SNIIRAM) portant sur l'ensemble des bénéficiaires affiliés au régime général strict (hors sections locales mutualistes, *i.e.* régime des étudiants et fonctionnaires). L'évolution de l'utilisation prévalente et incidente du méthylphénidate de 2008 à 2014 a été décrite selon l'âge et le sexe des utilisateurs, avec une attention particulière sur la période la plus récente (2012-2014). La durée médiane de traitement après l'initiation a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Il est à noter que les estimations fournies dans ce rapport sont issues des données concernant les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie, soit environ 75% (49 millions) de la population française. La généralisation de ces résultats à l'ensemble de la population française doit donc rester prudente, notamment

¹⁰ Taux de croissance net calculé sur la base de l'évolution du nombre de DDJ consommées pour 1000 habitants et par jour. Ce calcul tient donc compte de la croissance de la population française.

dans la tranche d'âge des 18-29 ans en raison de l'absence des données issues des régimes étudiants. Par ailleurs, les estimations fournies dans le précédent rapport sur le méthylphénidate de 2013 étaient basées sur les données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB, échantillon au 1/97^e des assurés sociaux), à la différence de celles présentées ici qui portent sur les données exhaustives du SNIIRAM. Du fait de cette différence de méthode, les estimations des deux rapports ne peuvent être comparées entre elles.

Utilisation prévalente

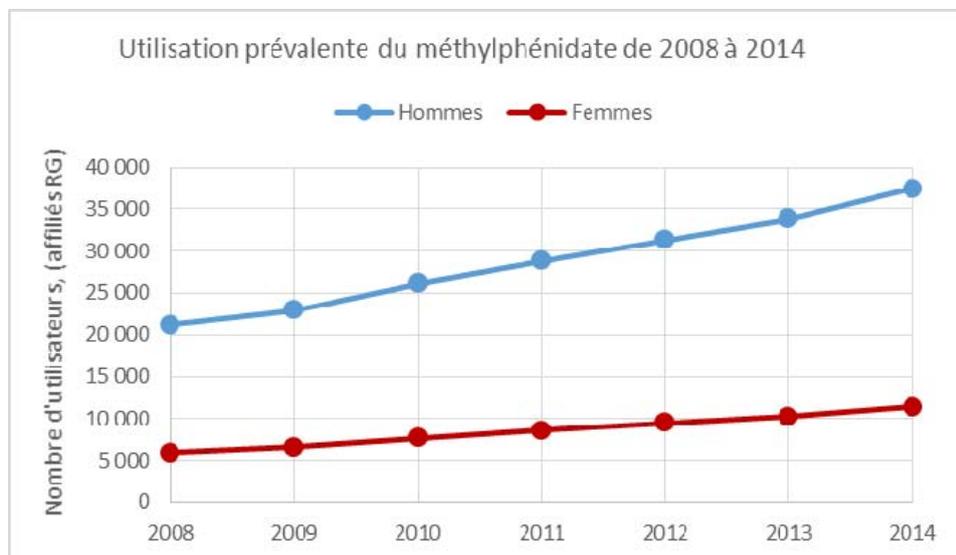


Figure 3. Evolution du nombre d'utilisateurs prévalents de méthylphénidate de 2008 à 2014 selon le sexe (données SNIIRAM, Régime Général)

- Le nombre total d'utilisateurs prévalents de méthylphénidate a augmenté d'environ 4 000 patients par an (de 40 876 en 2012 à 44 175 en 2013 et 48 895 en 2014), soit une augmentation de l'ordre de 20% entre 2012 et 2014.
- Près de trois quarts des utilisateurs sont de sexe masculin (37 486 garçons/hommes vs 11 409 filles/femmes en 2014). L'évolution du nombre d'utilisateurs entre 2012 et 2014 est similaire dans les deux sexes (garçons/hommes : +19,5% vs filles/femmes : +20,1%).

La Figure 4 représente l'évolution depuis 2008 de l'utilisation prévalente du méthylphénidate par tranche d'âge.

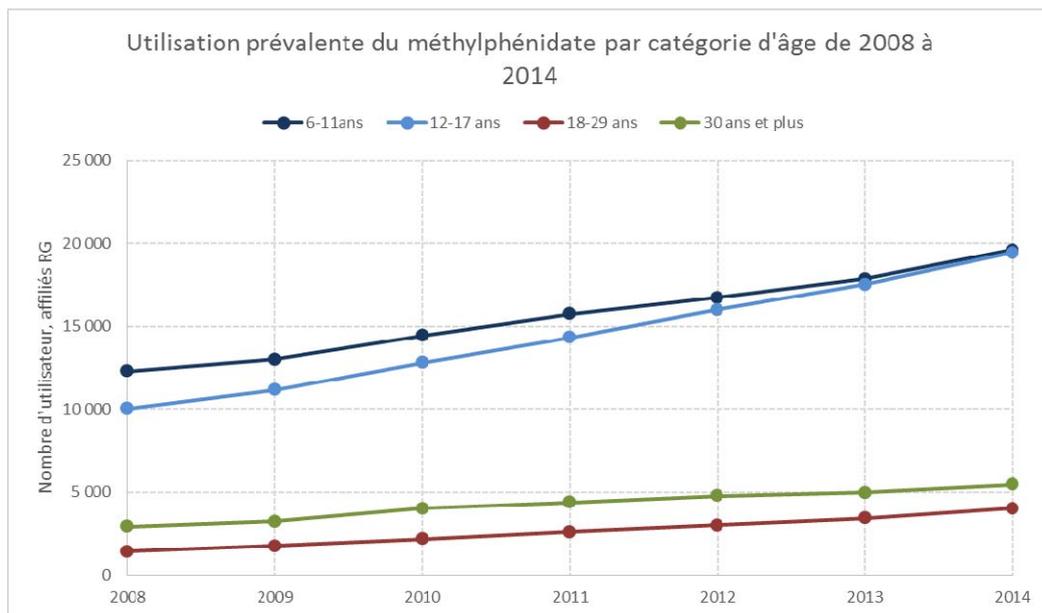


Figure 4. Evolution du nombre d'utilisateurs prévalents par âge de 2008 à 2014 (données SNIIRAM, Régime Général)

NB : L'utilisation prévalente de méthylphénidate concernant un nombre très faible d'enfants de moins de 6 ans ($n < 350$), cette tranche d'âge n'est pas représentée sur la figure.

- Les enfants de 6 à 11 ans et les adolescents de 12 à 17 ans constituent les deux groupes majoritaires d'utilisateurs prévalents de méthylphénidate. En 2014, ils représentaient au total 39 057 utilisateurs (19 613 enfants de 6 à 11 ans et 19 444 adolescents de 12 à 17 ans), soit 80% de l'ensemble des utilisateurs prévalents. L'utilisation prévalente de méthylphénidate a augmenté dans ces deux groupes entre 2012 et 2014 : +17,3% parmi les 6-11 ans et +21,5% parmi les 12-17 ans.
- L'utilisation prévalente chez les sujets de plus de 18 ans est restée limitée entre 2012 et 2014. En 2014, ils comptabilisaient au total un peu moins de 10 000 utilisateurs prévalents : 4 032 jeunes de 18 à 29 ans et 5 472 adultes de plus de 30 ans.

Utilisation incidente

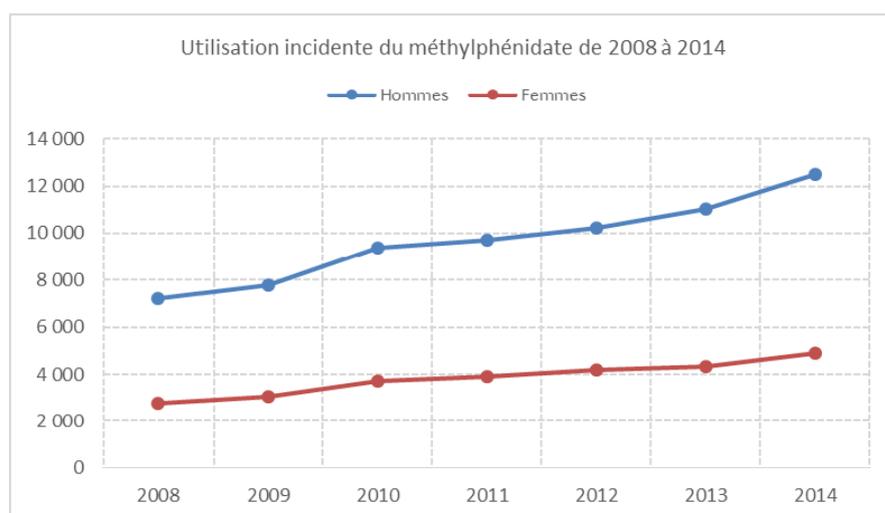


Figure 5. Evolution du nombre d'initiateurs de méthylphénidate de 2008 à 2014 (données SNIIRAM, Régime Général)

- Le nombre de sujets ayant initié un traitement par méthylphénidate a augmenté d'environ 1 500 patients par an (de 14 398 en 2012 à 15 382 en 2013 et 17 361 en 2014), soit une augmentation de 21% entre 2012 et 2014.
- Près de trois quarts des nouveaux utilisateurs sont de sexe masculin (12 482 garçons/hommes vs 4 879 filles/femmes en 2014). L'évolution du nombre d'utilisateurs incidents entre 2012 et 2014 est similaire dans les deux sexes (garçons/hommes : +19,5% vs filles/femmes : +20,1%).

La Figure 6 représente l'évolution de 2008 à 2014 de l'utilisation incidente du méthylphénidate par âge.

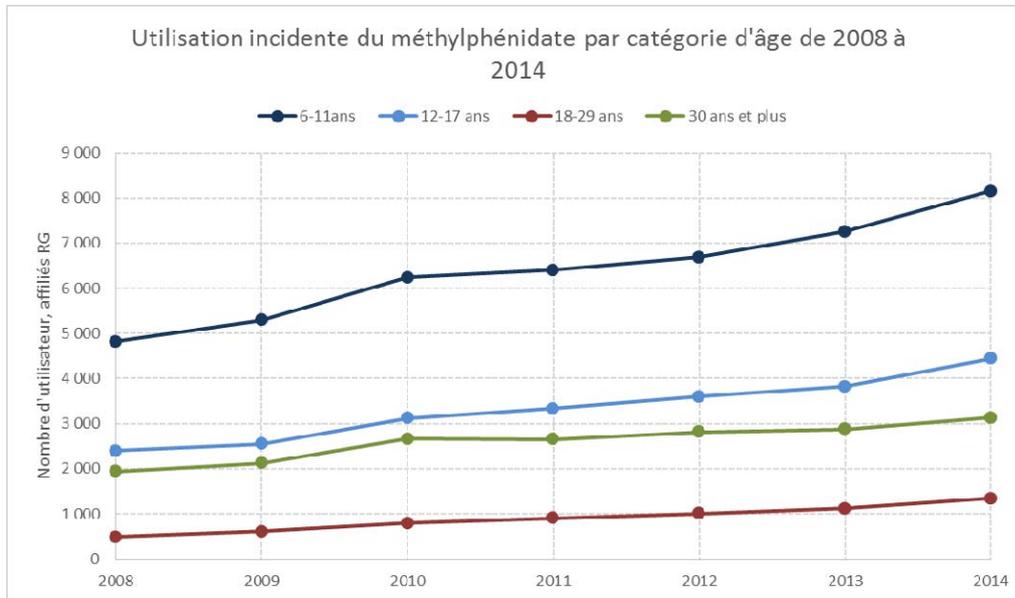


Figure 6. Evolution du nombre d'initiateurs de traitement de méthylphénidate par catégorie d'âge de 2008 à 2014 (données SNIIRAM, Régime Général)

NB : L'utilisation incidente de méthylphénidate concernant un nombre très faible d'enfants de moins de 6 ans ($n < 250$), cette tranche d'âge n'est pas représentée sur la figure.

- Les enfants de 6 à 11 ans constituent le groupe majoritaire d'utilisateurs incidents de méthylphénidate. En 2014, ils représentaient au total 8 151 nouveaux utilisateurs, soit près de la moitié (47%) de l'ensemble des initiateurs de traitement. L'utilisation incidente de méthylphénidate a augmenté de 22% dans cette tranche d'âge entre 2012 et 2014.
- Le nombre de nouveaux utilisateurs est resté plus faible parmi les adolescents de 12 à 17 ans (4 443 en 2014) et les adultes de plus de 30 ans (3 133 en 2014), et il est resté limité chez les jeunes adultes de 18 à 29 ans (1 341 en 2014).

Durée de traitement après l'initiation

- Parmi l'ensemble des initiateurs de traitement entre 2008 et 2014, la durée médiane de traitement a été de 1,6 an.

Le traitement un an après l'initiation du méthylphénidate est toujours en cours pour 57,5% des sujets. Cette proportion ne diffère pas selon le sexe et diminue avec l'âge : elle est de 66,3% des initiateurs de moins de 18 ans, de 39,3% des initiateurs de 18-29 ans et 27,6% des initiateurs adultes.

- Parmi l'ensemble des initiateurs, 23% n'ont bénéficié que d'une seule délivrance de méthylphénidate au total. Cette situation est particulièrement fréquente parmi les adultes : 49% n'ont eu qu'une seule délivrance de méthylphénidate (contre 15% des enfants).

Caractéristiques des prescripteurs et des prescriptions de méthylphénidate chez les initiateurs

Les caractéristiques des professionnels prescripteurs, des co-prescriptions et des comorbidités psychiatriques (identifiées à partir des séjours hospitaliers dans l'année précédant l'initiation du traitement ou de la présence d'une affection longue durée (ALD) active au moment de l'initiation du méthylphénidate) associées à l'initiation d'un traitement par méthylphénidate sont décrites ci-après.

Les primo-prescriptions de méthylphénidate sont effectuées pour environ 2/3 d'entre elles par des médecins hospitaliers et 1/3 par des médecins libéraux. L'évolution de la répartition ville/hôpital est stable entre 2012 et 2014 (Tableau 1).

Tableau 1. Mode d'exercice des primo-prescripteurs de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général)

Année	Secteur libéral, n (%)	Secteur Hospitalier, n (%)	Total, n (%)
2012	4 559 (32,0)	9 666 (68,0)	14 225 (100)
2013	4 948 (32,5)	10 280 (67,5)	15 228 (100)
2014	5 341 (31,3)	11 719 (68,7)	17 060 (100)

- Parmi les primo-prescriptions de méthylphénidate effectuées par des médecins libéraux, près de la moitié est effectuée par des spécialistes et l'autre moitié est effectuée par les médecins généralistes. Les primo-prescriptions de méthylphénidate par des médecins généralistes représentent environ 15% de l'ensemble des primo-prescriptions (hospitalières et libérales) chaque année. La part des primo-prescriptions de méthylphénidate initiées par des pédiatres et des psychiatres a eu tendance à diminuer entre 2012 et 2014 au profit d'une légère augmentation de la part des neurologues (Tableau 2).

Tableau 2. Spécialités médicales des médecins libéraux primo-prescripteurs de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général)

Année	Médecine Générale	Neurologie	Psychiatrie	Pédiatrie	Autres spécialistes	Total
2012	2 132 (46,8%)	510 (11,2%)	1 052 (23,1%)	653 (14,3%)	212 (4,7%)	4 559 (100%)
2013	2 328 (47,0%)	633 (12,8%)	1 086 (21,9%)	691 (14,0%)	210 (4,2%)	4 948 (100%)
2014	2 508 (47,0%)	701 (13,1%)	1 138 (21,3%)	732 (13,7%)	262 (4,9%)	5 341 (100%)

Co-médications de psychotropes lors de l'initiation du méthylphénidate

Chaque année, parmi les sujets initiant un traitement par méthylphénidate environ 8% consomment d'autres médicaments psychotropes (Tableau 3). Les antipsychotiques et les antidépresseurs sont les classes thérapeutiques les plus associées à une primo-prescription de méthylphénidate (environ 2 à 4%, respectivement). La rispéridone est le médicament antipsychotique le plus fréquemment prescrit en association avec le méthylphénidate (environ 15% des co-prescriptions d'antipsychotique). Le modafinil, indiqué en première intention dans le traitement de la narcolepsie, est retrouvé dans 7% des co-prescriptions.

Tableau 3. Co-médications de médicaments psychotropes chez les sujets initiant un traitement de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général)

Année	Antipsychotiques	Anti déprimeurs	Benzodiazépines anxiolytiques	Benzodiazépines hypnotiques	Total Co-prescriptions	Total initiateurs MPH
2012	499 (3,5%)	330 (2,3%)	204 (1,4%)	137 (1,0%)	1 170 (8,1%)	14 398 (100%)
2013	539 (3,5%)	357 (2,3%)	176 (1,1%)	131 (0,9%)	1 203 (7,8%)	15 382 (100%)
2014	648 (3,7%)	398 (2,3%)	255 (1,5%)	133 (0,8%)	1 434 (8,3%)	17 361 (100%)

Comorbidités psychiatriques lors de l'initiation d'un traitement de méthylphénidate en 2014

Parmi les enfants de moins de 18 ans ayant initié un traitement par méthylphénidate en 2014, plus de 13% avaient des troubles du développement psychologique (garçons : 13,5%, filles : 13,4%) lors de l'initiation de méthylphénidate et près de 10% des troubles du comportement et émotionnels (Tableau 4). Parmi les adultes, 6,6% des hommes et 9,5% des femmes avaient des troubles de l'humeur.

Tableau 4. Antécédents de pathologies psychiatriques ou de narcolepsie lors de l'initiation de traitement de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général) en 2014

Pathologies d'intérêt	Hommes		Femmes	
	Moins de 18 ans (n=10 318)	18 ans et plus (n=2 164)	Moins de 18 ans (n=2 569)	18 ans et plus (n=2 310)
	Effectifs (%)	Effectifs (%)	Effectifs (%)	Effectifs (%)
Troubles du développement psychologique dont autisme	1 390 (13,5)	34 (1,6)	344 (13,4)	14 (0,6)
Troubles du comportement et émotionnels dont TDAH	1 004 (9,7)	107 (4,9)	229 (9,9)	57 (2,5)
Troubles de l'humeur	63 (0,6)	142 (6,6)	30 (1,2)	219 (9,5)
Retard mental	193 (1,9)	10 (0,5)	83 (3,2)	9 (0,4)
Narcolepsie (PMSI seul)	13 (0,1)	12 (0,6)	8 (0,3)	8 (0,3)

3. Points clés

Il existe une forte disparité de l'utilisation du méthylphénidate au niveau international et en Europe. Bien qu'une augmentation des chiffres de vente soit observée depuis 1996, l'utilisation de ce médicament en France reste faible.

Les chiffres issus des données de remboursement de l'Assurance Maladie mettent en évidence que l'utilisation de méthylphénidate a poursuivi sa progression en France entre 2012 et 2014, et ce dans les deux sexes et quelle que soit la catégorie d'âge considérée. Conformément à l'épidémiologie du TDAH et aux indications du méthylphénidate, les utilisateurs sont principalement de sexe masculin (près des trois quarts des utilisateurs) et âgés de 6 à 17 ans (huit utilisateurs sur dix). Le nombre d'enfants de 6 à 17 ans souffrant de TDAH en France métropolitaine serait compris entre 190 000 et 480 000. En 2014, les données du SNIIRAM identifient 39 057 utilisateurs de méthylphénidate dans cette population soit entre 8% et 20% des enfants atteints. Les initiations de traitement concernent principalement des enfants âgés de 6 à 11 ans. A noter que 30% de ces initiations sont mises en œuvre par des médecins libéraux dont 50% de spécialistes et 50% de généralistes, allant ainsi à l'encontre des recommandations de primo-prescription par un spécialiste hospitalier. Parmi les initiateurs adultes, la durée de traitement est limitée (moins de 6 mois).

V. La sécurité d'emploi du méthylphénidate

1. Les effets indésirables du méthylphénidate

La prise de méthylphénidate peut exposer à la survenue d'effets indésirables plus ou moins graves.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont nervosité, insomnie et céphalées, observées chez au moins un patient sur dix.

Certains effets indésirables nécessitent une surveillance particulière, notamment lors d'une utilisation à long terme, il s'agit :

- des risques neuropsychiatriques ;
- des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires ;
- du retentissement staturo-pondéral.

Par ailleurs, des risques de mésusage, d'usage détourné et d'abus sont identifiés avec le méthylphénidate.

Une revue de la littérature Cochrane¹¹ a retenu 185 essais cliniques randomisés contrôlés comparant le méthylphénidate au placebo ou à l'absence d'intervention chez des enfants ou des adolescents âgés de 18 ans ou moins avec un diagnostic de TDAH. Tous les essais ont été considérés à risque élevé de biais. La moitié des essais en groupes parallèles offraient moins de 49 jours de suivi et la moitié des essais en cross-over offraient moins de 14 jours. Sur ces périodes de suivi courtes, le risque de survenue d'évènements indésirable non graves, essentiellement troubles du sommeil et diminution de l'appétit, était augmenté de 29% sous méthylphénidate par rapport aux témoins. Cette méta-analyse ne permettait pas d'apporter de conclusion concernant la sécurité du méthylphénidate en termes d'effets indésirables graves et d'effets indésirables à long-terme.

La Cochrane Collaboration procède actuellement à une revue des essais non randomisés dans l'objectif d'évaluer le risque d'effets indésirables liés au traitement par méthylphénidate chez des enfants ou des adolescents atteints de TDAH¹².

Une analyse des effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été réalisée. Il s'agit des effets indésirables graves et non graves rapportés en France chez des patients traités par méthylphénidate issus de la notification spontanée auprès des CRPV (voir Annexe 3 – Limites de la notification spontanée). Il est nécessaire de prendre en considération qu'un cas de pharmacovigilance peut contenir un ou plusieurs effets indésirables.

Depuis le début de sa commercialisation jusqu'au 30 juin 2015, **369 cas répondant aux critères cités ci-dessus ont été enregistrés dans la BNPV pour un total de 678 effets indésirables**. Parmi ces cas, 153 cas ont été considérés comme graves soit un total de 299 effets indésirables graves (Figure 7).

Sur les 153 cas graves rapportés, 109 cas concernent des enfants âgés de 6 à 18 ans, 35 cas concernent des adultes (plus de 18 ans) et 6 cas concernent des enfants de moins de 6 ans (dont un cas d'exposition accidentelle). L'âge n'a pas été précisé dans 3 cas.

Les effets indésirables enregistrés dans la BNPV au cours de la commercialisation correspondent au profil de sécurité attendu du méthylphénidate.

La base de données européenne de pharmacovigilance dénommée Eudravigilance, contenant l'ensemble des effets indésirables survenus dans l'Espace économique européen (EEA) ou dans d'autres pays pour tous les

¹¹ Storebø OJ et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 2015 Nov 25;351:h5203

¹² Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of harmful effects in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; issue 2

médicaments utilisés dans l'EEA, a également été interrogée via une requête portant sur l'ensemble des effets indésirables enregistrés avec le méthylphénidate. Le profil des effets indésirables du méthylphénidate enregistrés dans cette base est similaire à celui observé dans la BNPV.

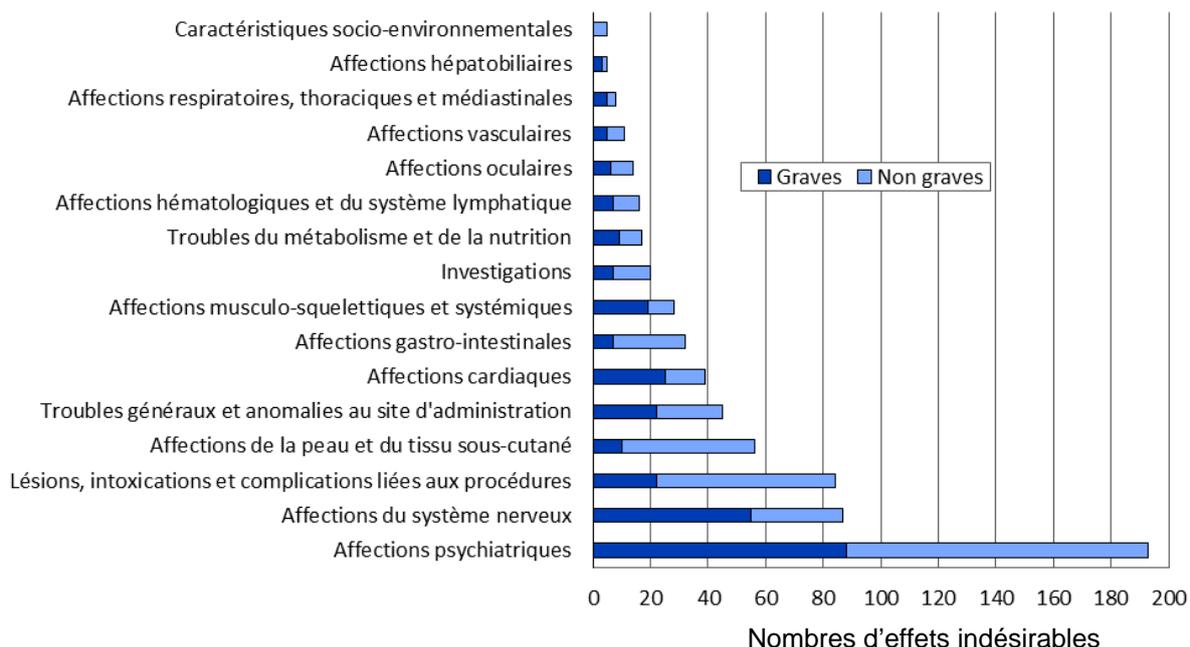


Figure 7. Nombre d'effets indésirables rapportés à la Base nationale de pharmacovigilance au 30 Juin 2015 depuis la commercialisation du méthylphénidate en France

a. Effets indésirables neuropsychiatriques

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par méthylphénidate :

- survenue ou aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile ;
- aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique ;
- dépression, survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires ;
- survenue ou aggravation de symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques ;
- survenue d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez les patients présentant un trouble bipolaire ;
- survenue d'une anorexie ou d'une diminution de l'appétit ;
- survenue ou aggravation de tics moteurs ou verbaux.

→ Données de la base nationale de pharmacovigilance

Tous critères de gravité confondus, les effets indésirables psychiatriques sont au premier plan des effets indésirables notifiés dans la BNPV, suivis par ceux du système nerveux. Les affections psychiatriques et celles du système nerveux représentent 48% des effets indésirables notifiés.

Concernant les effets indésirables graves rapportés dans la BNPV, il s'agit là encore principalement d'affections psychiatriques (29%) et d'affections du système nerveux (18%). Les effets indésirables graves psychiatriques les plus rapportés sont les hallucinations tactiles, visuelles ou mixtes, les troubles dépressifs, l'agitation, l'agressivité / violence, l'anxiété, les comportements suicidaires tels qu'idées suicidaires, automutilation intentionnelle ou tentative de suicide. Un cas de suicide a été rapporté, il s'agit d'un cas peu documenté ne permettant pas d'évaluer l'imputabilité du méthylphénidate. Les effets indésirables graves neurologiques le plus souvent rapportés sont les troubles convulsifs, les céphalées, les dyskinésies ou troubles extrapyramidaux et les perturbations de la conscience telle qu'une somnolence.

→ Données de la littérature

Une méta-analyse, réalisée à l'issue de la réévaluation de la balance bénéfique/risque du méthylphénidate déclenchée en 2007 par la Commission européenne¹³ (cf. VI.2. Plan de gestion des risques européen), a évalué le risque de comportement suicidaire chez l'enfant et le jeune adulte exposés au méthylphénidate. Elle porte sur 22 essais cliniques randomisés, contrôlés vs placebo, incluant 2 846 sujets (1 838 traités, 1 008 sous placebo) avec une durée minimale de traitement de 7 jours. Les résultats ne montrent pas d'association statistiquement significative entre exposition au méthylphénidate et comportement suicidaire. Cette étude présente toutefois certaines limites à prendre en compte, notamment l'absence de données sur le long terme (le temps d'exposition est inférieur à 7 semaines), et la définition des événements qui peut être différente d'un essai à l'autre. Par ailleurs, la sélection des sujets inclus dans les essais cliniques et la surveillance renforcée doivent être pris en compte lors de toute extrapolation en conditions réelles d'utilisation (voir chapitre VI.2).

Sur la base des événements indésirables rapportés au système de vigilance américain de la FDA (Food and drug administration, agence du médicament américaine), une équipe a identifié le méthylphénidate parmi les médicaments dont l'usage pourrait être associé à des pensées ou des actes de violence mais à un moindre degré que plusieurs antidépresseurs, antipsychotiques ou hypnotiques¹⁴.

Une étude suédoise utilisant et chaînant plusieurs registres nationaux a suivi pendant près de 4 ans, de 2005 à 2009, environ 16 000 sujets masculins et 9 500 sujets féminins âgés de plus de 15 ans atteints de TDAH afin de comparer le taux de criminalité sous traitement médicamenteux psychostimulant (majoritairement méthylphénidate) et en l'absence de traitement médicamenteux¹⁵. Cette étude suggère un lien entre le TDAH « en soi » non traité et le risque de criminalité. En prenant en compte les interruptions de traitement, la prise d'un traitement médicamenteux est associée à une réduction du taux de criminalité (peu sévère, crimes violents ou sexuels) de 32% chez les hommes et de 41% chez les femmes. Les auteurs soulignent toutefois que l'extrapolation de ces résultats à d'autres pays doit être prudente, étant données notamment les différences d'organisation du système légal et judiciaire.

→ Surveillance des effets neuropsychiatriques

Les troubles psychiatriques associés (trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites, troubles du sommeil, troubles des apprentissages, troubles anxieux, dépression...) sont fréquents dans le TDAH et doivent être recherchés et pris en compte lors de la prescription de psychostimulants.

Comme indiqué dans le RCP, le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez les patients avec un diagnostic ou des antécédents de dépression sévère, une anorexie mentale ou des troubles anorexiques, des tendances suicidaires, des symptômes psychotiques, des troubles sévères de l'humeur, une manie, une schizophrénie, des troubles de la personnalité « psychopathique » ou « limite » (borderline), un diagnostic ou des antécédents de trouble bipolaire de type I (mal contrôlé).

Avant de débiter un traitement par méthylphénidate :

- Un dépistage des pathologies psychiatriques en cours ou passées, incluant une anamnèse psychiatrique détaillée et une recherche des antécédents familiaux, est nécessaire pour identifier toute contre-indication au traitement ou troubles susceptibles de s'aggraver.

Pendant le traitement par méthylphénidate :

- La survenue ou l'aggravation des troubles psychiatriques doit être surveillée à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. Le cas échéant, le rôle du méthylphénidate doit être évalué, puis le schéma thérapeutique adapté ou l'arrêt du traitement envisagé. Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques auxquels est exposé le patient.
- Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement doivent être immédiatement examinés par leur médecin. Il est recommandé de prendre en considération l'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente qu'il convient alors de prendre en charge. Le lien de causalité avec le méthylphénidate doit être évalué et son arrêt envisagé le cas échéant.

¹³ Documents concernant la réévaluation de la balance bénéfique / risque disponibles sur le site de l'EMA :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methylphenidate/human_referral_000100.jsp

¹⁴ Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLOS One* 2010; 5(12): e15337

¹⁵ Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-14

Par ailleurs, le méthylphénidate peut abaisser le seuil épiléptogène et doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition récente de convulsions, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté.

b. Effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Le traitement par méthylphénidate peut favoriser des modifications de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie) et de la pression artérielle systolique et diastolique de plus de 10 mmHg au repos.

Par ailleurs, compte tenu de la structure amphétaminique du méthylphénidate, des études pharmacologiques expérimentales ont été réalisées par les laboratoires à la demande de l'ANSM. Elles évaluent notamment l'affinité du méthylphénidate et de son métabolite principal pour les récepteurs 5HT2B, afin d'apprécier un risque éventuel de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces études *in vitro* ont montré que le méthylphénidate est agoniste des récepteurs 5-HT2B mais à des concentrations largement supérieures à l'exposition thérapeutique.

Parallèlement, en juillet 2012 et novembre 2015, l'ANSM s'est rapprochée du réseau Hypertension artérielle pulmonaire afin de faire remonter les cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous méthylphénidate. Aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire n'a été signalé par ce réseau depuis la mise en place de cette action. Le réseau a informé l'ANSM d'un cas de cardiomyopathie restrictive sous méthylphénidate.

Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous méthylphénidate est décrit dans la littérature. Ce cas, survenu en Turquie, ne permet pas d'établir de lien entre le médicament et la pathologie en raison de la durée d'exposition très courte au médicament (4 jours)¹⁶.

→ Données de la base nationale de pharmacovigilance

Tous critères de gravité confondus, les affections cardiaques et vasculaires représentent 7% des effets indésirables notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Environ 10% des effets indésirables graves rapportés dans la BNPV sont des affections cardiaques ou vasculaires. Il s'agit essentiellement de tachycardies, de palpitations et d'extrasystoles ventriculaires.

→ Données de la littérature

Les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique conduite aux Etats-Unis par la FDA, l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (AHRQ) et l'Université de Vanderbilt sur les effets cardiovasculaires à long terme, ont été publiés en novembre 2011¹⁷. Cette étude rétrospective a comparé la survenue d'événements cardiovasculaires graves (mort subite d'origine cardiaque, infarctus du myocarde aigu, et accident vasculaire cérébral) chez des patients en cours de traitement ou traités dans le passé par psychostimulants par rapport à une population n'ayant jamais reçu de traitement psychostimulant. Au total, 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2 à 24 ans ont été inclus avec un suivi moyen de 2,1 ans, correspondant à 2 579 104 personnes-années. Parmi ceux-ci, les patients en cours de traitement ou traités dans le passé par psychostimulants représentaient respectivement 373 667 et 607 475 personnes-années. Au total, 81 événements cardiovasculaires graves ont été recensés (3,1 événements pour 100 000 personnes-années). L'analyse ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires graves associée au méthylphénidate, cependant tout risque ne peut être exclu et le suivi cardiaque reste justifié.

La sécurité cardio-vasculaire de psychostimulants (méthylphénidate, amphétamine, dexamphétamine), a été évaluée dans une étude de cohorte prospective au long cours incluant les 714 258 enfants nés au Danemark entre 1990 et 1999, suivis en moyenne pendant 9,5 ans (soit 6 767 982 personnes-années)¹⁸. Les données des registres nationaux de diagnostics psychiatriques et somatiques, de prescriptions de psychostimulants, de facteurs de risque cardio-vasculaire, et les covariables socio-démographiques prénatales et périnatales des enfants et de leurs parents ont pu être fusionnées en utilisant le numéro d'identification personnel unique. Les événements cardiovasculaires étaient rares, mais le risque de survenue était doublé chez les utilisateurs de

¹⁶Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, Erdogan A. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2010 Jun;20(3):229-31

¹⁷Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. N Engl J Med 2011 ; 365(20) :1896-1904

¹⁸Dalsgaard S, Primdal Kvist A, Leckman JF et al. Cardiovascular safety of stimulants in children with ADHD: A national prospective cohort study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2014; 24(6): 1-9

psychostimulants comparés aux non-utilisateurs, à la fois dans la population totale (RR¹⁹ ajusté = 1,83 [1,10 - 3,04]) et chez les enfants atteints de TDAH diagnostiqués après 5 ans (n = 8 300, RR ajusté = 2,20 [2,15 à 2,24]). Les événements cardiovasculaires chez les enfants atteints de TDAH incluaient notamment des arythmies (23%), des troubles cérébrovasculaires (9%), une hypertension (8%), des maladies cardiaques ischémiques (2%), une insuffisance cardiaque (2%), des cardiopathies liées à un rhumatisme articulaire aigu (2%), des maladies cardio-pulmonaires (<1%) ou un arrêt cardiaque (<1%).

Une revue de la littérature publiée en 2014 sur les risques cardiovasculaires liés aux psychostimulants²⁰ a retenu 20 études publiées depuis 2009 dont 9 sur le méthylphénidate, incluant 2 études avec un suivi supérieur ou égal à 1 an. L'augmentation faible de la fréquence cardiaque moyenne et de la pression artérielle est communément rapportée avec le méthylphénidate, les amphétamines et l'atomoxétine. Les auteurs ont relevé le manque d'études au long cours pour évaluer les conséquences de cette augmentation. Enfin, cette analyse n'a pas permis de conclure à une association entre un risque de mort subite et les traitements médicamenteux du TDAH.

→ Surveillance des effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Comme indiqué dans le RCP, le méthylphénidate ne doit pas être utilisé en cas de :

- troubles cardiovasculaires préexistants, tels qu'hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital ;
- troubles cérébrovasculaires préexistants, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.

Avant de débuter un traitement par méthylphénidate :

Une évaluation de l'état cardiovasculaire et des antécédents du patient à la recherche d'une cardiopathie, d'anomalies vasculaires ou de troubles cérébrovasculaires, y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicable ou d'arythmie maligne, est nécessaire pour identifier toute contre-indication.

Pendant le traitement par méthylphénidate :

- L'état cardiovasculaire du patient doit être particulièrement surveillé. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois, en particulier lorsqu'une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
- Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexplicable, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.
- En cas de facteurs de risque de troubles cérébrovasculaires, tels qu'antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle, la recherche de signes et symptômes neurologiques est recommandée lors de chaque visite.
- Le traitement par méthylphénidate peut également favoriser la survenue de troubles vasculaires cérébraux qu'il faut particulièrement surveiller chez l'adulte. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale (céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire) afin de permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce.

¹⁹ RR = risque relatif

²⁰ Awudu GAH & Besag FMC. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: an update. Drug Saf 2014; 37: 661-676

c. Effets indésirables sur la croissance et le poids

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, il existe des incertitudes sur un éventuel impact sur la taille et le poids à l'âge adulte et sur la cause réelle de ce retard : le traitement médicamenteux ou le TDAH lui-même.

→ Données de la littérature

Une étude observationnelle prospective italienne²¹ a suivi 574 enfants ou adolescents avec un diagnostic de TDAH âgés de 6 à 18 ans, traités par thérapie comportementale associée au méthylphénidate ou à l'atomoxétine. Le suivi des patients traités par méthylphénidate à 6 mois (288 patients), 12 mois (167 patients) et 24 mois (55 patients), confirme le ralentissement de la croissance chez ces enfants. L'étude ne permet pas de savoir si cet effet est transitoire ou non et s'il y a un impact sur la taille à l'âge adulte.

Une étude américaine est actuellement en cours (MTA - Multimodal Treatment of ADHD) pour analyser les effets sur la croissance et la maturation sexuelle à long-terme^{22,23,24,25,26}.

Les effets du méthylphénidate sur la croissance et le poids sont également un des axes de recherche du projet européen ADDUCE (Attention deficit hyperactivity disorder drugs use chronic effects)²⁷.

→ Surveillance des effets sur la taille et le poids

Comme mentionné dans le RCP, il est recommandé de surveiller régulièrement la taille, le poids et l'appétit de l'enfant au moins tous les 6 mois et de tenir à jour une courbe de croissance. Une croissance ou une prise de poids ralenties peuvent nécessiter d'interrompre le traitement.

d. Risque lors d'une utilisation pendant la grossesse

Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées. Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés par le biais de notifications spontanées.

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf si le médecin considère que l'absence de traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

→ Données de la littérature

Les études publiées ne rapportent pas d'effet tératogène du méthylphénidate chez le rat. Chez le lapin, le méthylphénidate a induit une augmentation de l'incidence des spina bifida à la dose maternotoxique de 200 mg/kg qui correspond à la dose équivalente humaine de 64,5 mg/kg²⁸.

En 2016, une étude est parue sur le potentiel tératogène du méthylphénidate chez la souris²⁹. Cette étude souffre de certaines limites : une seule dose a été testée, la voie d'administration (sous-cutanée) est différente de la voie

²¹ Germinario EAP, Arcieri R et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder drugs and growth : an italian prospective observational study. *J Child Ado Psychopharmacol* 2013; 23: 440-447.

²² Hinshaw SP, Arnold LE; MTA Cooperative Group. ADHD, Multimodal Treatment, and Longitudinal Outcome: Evidence, Paradox, and Challenge.. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2015;;6(1):39-52.

²³ MTA Co-operative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-1086.

²⁴ MTA Co-operative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-761.

²⁵ Jensen PS, Arnold LE, Swanson, JM et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(8): 989-1002.

²⁶ Molina B, Hinshaw SP, Swanson JM et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 ;48(5): 484-500.

²⁷ Inglis SK, Carucci S et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *BMJ Open*. 2016 Apr 26;6(4)

²⁸ Beckman DA et al., Developmental toxicity assessment of d,l-methylphenidate and d-methylphenidate in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2008

d'administration clinique, l'exposition n'a pas été mesurée. Elle montre que le méthylphénidate induit des polydactylies ainsi qu'une ossification incomplète de l'os supraoccipital et une dilatation des ventricules cérébraux sans causer d'altération comportementale post-natale. Ces effets ont été observés à la dose non maternotoxique de 5 mg/kg correspondant à une dose équivalente humaine de 0,4 mg/kg.

2. Utilisation du méthylphénidate en dehors de l'AMM

a. Utilisation du méthylphénidate chez l'adulte

En France, le méthylphénidate n'est pas indiqué en initiation dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels le traitement continue de montrer un bénéfice évident, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte.

Cependant, les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance mettent en évidence des initiations de traitement chez des adultes atteints de TDAH.

D'après l'article R.4127-8 du Code de la Santé Publique, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles.

Cette utilisation hors AMM peut présenter un risque pour le patient adulte compte tenu du profil de sécurité du méthylphénidate, notamment concernant les risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires. L'adulte est en effet plus à risque de présenter un effet indésirable cardiovasculaire ou cérébrovasculaire que l'enfant compte tenu du risque de base plus élevé dans cette population, en raison de comorbidités et de l'utilisation plus fréquente de traitements associés. De ce fait, on observe qu'une part importante des effets indésirables rapportés concerne l'adulte. De plus, la présence de facteurs de risque de mésusage, d'usage détourné ou d'abus doit être systématiquement prise en compte par le médecin et également surveillés tout au long du traitement.

b. Mésusage et risque d'abus et de dépendance

L'OICS³⁰ (Organe international de contrôle des stupéfiants) constate dans son rapport 2014 qu'un nombre croissant d'adolescents et de jeunes adultes abusent de médicaments soumis à prescription contenant du méthylphénidate.

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'usage détourné de méthylphénidate varie, selon les études, de 3 à 22%. Par ailleurs, une étude réalisée en Suisse auprès de 6 275 étudiants rapporte que le méthylphénidate est le médicament le plus souvent utilisé dans un cadre de dopage intellectuel³¹.

Dans les notifications spontanées rapportées au réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), les motifs de consommation sont rarement renseignés, cependant c'est l'effet stimulant du méthylphénidate qui est le plus recherché. Des cas de sevrage/substitution de la cocaïne sont aussi rapportés, et plus rarement, une utilisation dans un contexte de « dopage intellectuel ».

Outre les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable.

²⁹ Araujo Costa et al., Investigation of possible teratogenic effects in the offspring of mice exposed to methylphenidate during pregnancy, Reproductive Biomedicine Online 32, 170-177, 2016

³⁰ Organe international de contrôle des stupéfiants. Rapport 2014, Dossier de presse
https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/French/Press_Kit_2014_F.pdf

³¹ Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. PLoS One. 2013 Nov 13;8(11):e77967
Avril 2017 www.ansm.sante.fr

Compte-tenu de ces risques, un suivi renforcé d'addictovigilance a été mis en place en France. La dernière enquête³² réalisée sur la période 2014-2015 montre une augmentation du nombre de cas d'abus déclarés au réseau des CEIP et aux laboratoires depuis 2000, avec un accroissement de 30% en 2015 par rapport à 2014 (50 cas vs 38). Sur la période d'étude, les 50 cas rapportés concernent majoritairement des hommes (80%), âgés de 35,3 ans en moyenne [13-66 ans]. La spécialité la plus mentionnée est la Ritaline®. Lorsqu'il est renseigné, le mode d'obtention est majoritairement la prescription médicale, puis le « deal ». Les prises sont souvent quotidiennes à des doses supérieures à 60 mg par jour. La durée de consommation peut atteindre 10 ans. Une polyconsommation comprenant d'autres substances médicamenteuses (méthadone, buprénorphine, morphine, benzodiazépines, etc.) ou non (cocaïne, cannabis, etc.) est fréquente. Parmi les antécédents des usagers, des troubles liés à l'usage de substances (cocaïne, amphetamine, etc.) sont rapportés dans plus de la moitié des cas (54,5%) et des troubles psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires, etc.) dans 12,5% des cas. Contrairement aux précédentes enquêtes, parmi les cas renseignés, la voie d'administration prépondérante est la voie intraveineuse. Rapportée dans 60% des cas, elle est deux fois plus fréquente que la voie orale. Ce pourcentage est à rapprocher de celui observé dans l'enquête OPPIDUM 2015 (Observation des Produits Psychotropes illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux) qui s'élève à 56%. Les données de l'enquête OSIAP 2015 (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) montrent également depuis plusieurs années, une tendance générale à la hausse du nombre d'ordonnances suspectes (vol, falsification).

Pour ces 3 enquêtes, les signalements proviennent majoritairement du Sud de la France et de l'Île-de-France. Cependant, on observe une augmentation dans d'autres régions comme celles de Bordeaux, Caen et Clermont-Ferrand.

Une étude réalisée dans la région PACA-Corse à partir des bases de données de remboursement des sujets affiliés au régime général *stricto-sensu* de la région PACA-Corse (soit environ 4 millions d'assurés) montre que, dans cette région, le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate est passé de 1 053 en 2005 à 2 802 en 2011 dans cette région. Une sous-étude réalisée dans des centres de soins des addictions de cette région montre que les patients ayant un comportement déviant (n=64) étaient principalement des hommes adultes traités par un médicament de substitution aux opiacés. La moitié d'entre eux avait une consommation quotidienne de méthylphénidate par voie intraveineuse et rapportaient des effets *amphetamine-like*³³.

³² Compte-rendu du comité technique des CEIP du 26 mai 2016, ANSM

<http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-des-Centres-d-evaluation-et-d-information-sur-la-pharmacodependance-CEIP>

³³ Frauger E. et al. Patterns of methylphenidate Use and Assessment of its abuse among the general population and individuals with drug dependence. *Eur Addict Res* 2016;22/119-126

3. Point clés

L'utilisation du méthylphénidate peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque peut être limité par le respect strict des conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

Certains effets indésirables nécessitent une surveillance particulière notamment lors d'une utilisation au long cours. Il s'agit des risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires et des retentissements sur la croissance staturo-pondérale chez l'enfant. Chez l'adulte, il s'agit plus particulièrement des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

L'ANSM a procédé à une sensibilisation des professionnels de santé, des patients et de leur famille sur les risques et les conditions d'utilisation du méthylphénidate en 2012 et 2013.

Un suivi régulier permet de prévenir d'éventuels effets indésirables. Ainsi, il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la taille, le poids et toute autre sensation inhabituelle ou changement d'humeur ou de comportement. Il est également recommandé de limiter la durée de traitement en réévaluant régulièrement la nécessité de le poursuivre. Le traitement peut être interrompu au moins une fois par an pour savoir si le médicament est encore nécessaire ou s'il peut être arrêté.

Le mésusage du méthylphénidate peut favoriser la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires, d'une accoutumance marquée et d'une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux. La restriction des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mise en place en France permet de limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné.

En France, le méthylphénidate n'est pas indiqué en initiation dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et dont le traitement continue de montrer un bénéfice évident, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte.

L'analyse des effets indésirables rapportés au système national de pharmacovigilance correspond au profil de risque attendu du méthylphénidate.

VI. Les mesures de surveillance et de réduction des risques

La forte croissance des ventes à partir de 2004, les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, les effets possibles sur la croissance staturo-pondérale, et les risques d'abus et d'usage détourné, ont conduit à mettre en place des mesures particulières de surveillance et de réduction des risques.

1. Suivi de l'utilisation et surveillance renforcée de pharmacovigilance et d'addictovigilance en France

Un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance a été mis en place en 2006. Un suivi de l'utilisation du méthylphénidate en France à partir des données de vente et des données de l'Assurance maladie a également été instauré.

En 2011, un état des lieux des données d'utilisation, de pharmacovigilance³⁴ et de pharmacodépendance³⁵ avait confirmé les effets indésirables connus du méthylphénidate. Il avait conduit à maintenir la surveillance des effets du méthylphénidate en particulier à long terme, des risques d'abus, de dépendance et de mésusage et à sensibiliser les prescripteurs sur les risques et précautions d'emploi relatifs à ce médicament.

Un nouvel état des lieux en 2016 a confirmé le profil de sécurité du méthylphénidate^{36,37}.

Au vu des premiers résultats et afin de mesurer l'efficacité des mesures de réduction des risques mises en place, l'ANSM a décidé de poursuivre ces suivis.

2. Plan de gestion des risques européen

Au niveau européen, suite aux questions soulevées sur la sécurité d'emploi en particulier cardiovasculaire et cérébrovasculaire, la Commission européenne a déclenché en 2007 une réévaluation de la balance bénéfice/risque du méthylphénidate. Les conclusions de l'EMA en janvier 2009³⁸ ont conduit à :

- confirmer la balance bénéfique/risque positive ;
- harmoniser et renforcer l'information sur la sécurité d'emploi (résumé des caractéristiques du produit et notice patient) des différents médicaments contenant du méthylphénidate ;
- élaborer des recommandations sur le développement clinique des médicaments indiqués dans le traitement du TDAH³⁹ ;
- mettre en place un plan de gestion des risques (PGR) européen commun à l'ensemble des spécialités contenant du méthylphénidate. Ce dernier repose essentiellement sur une étude d'utilisation, des études sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate à long terme et sur des mesures d'information des prescripteurs.

Un plan de gestion des risques (PGR) européen, commun à l'ensemble des spécialités, a été déployé, impliquant la mise en place de plusieurs mesures :

³⁴ Commission Nationale de Pharmacovigilance : Compte-rendu de la réunion du 22 novembre 2011
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf

³⁵ Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes : Compte-rendu de la 93^{ème} réunion du 16 juin 2011
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf

³⁶ Comité Technique de Pharmacovigilance du 22 mars 2016

<http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-de-pharmacovigilance>

³⁷ Comité Technique des CEIP du 26 mai 2016

<http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-des-Centres-d-evaluation-et-d-information-sur-la-pharmacodependance-CEIP>

³⁸ Documents concernant la réévaluation de la balance bénéfice / risque disponibles sur le site de l'EMA :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methylphenidate/human_referral_000100.jsp

³⁹ EMA guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf

- Une mise à jour et une harmonisation de l'information (résumé des caractéristiques du produit et notice patient) des différents médicaments contenant du méthylphénidate.
- La mise en place d'une étude d'utilisation européenne basée sur des données de prescription recueillies par IMS dans 19 pays dont la France. L'étude est terminée depuis 2012. Les données mettent en évidence une prescription majoritaire chez des patients âgés de 6 à 18 ans (86% des prescriptions), principalement de sexe masculin en accord avec l'épidémiologie de la maladie. Ces informations, obtenues à partir d'un panel de médecins qui n'est pas spécifiquement représentatif des prescripteurs de méthylphénidate, présentent plusieurs limites. Il s'agit de données de prescription qui ne permettent pas de suivre les patients traités ni de connaître la durée de traitement ou bien d'identifier un même patient qui consulterait 2 prescripteurs. C'est pourquoi la France a mis en place un suivi basé sur les données de remboursement (voir chapitre IV. 2).
- Le suivi des résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique américaine de la FDA⁴⁰ visant à étudier les effets cardiovasculaires à long-terme. L'évaluation des résultats par l'EMA n'a pas conduit à modifier l'information sur le risque cardiovasculaire des médicaments à base de méthylphénidate (voir chapitre V.1.b).
- Le suivi des résultats de l'étude américaine MTA⁴¹ (Multimodal Treatment of ADHD) pour analyser les effets sur la croissance et la maturation sexuelle à long-terme (voir chapitre IV.1.c). Cette étude est toujours en cours.
- Une méta-analyse sur le risque de comportement suicidaire chez l'enfant et le jeune adulte exposés au méthylphénidate⁴². L'étude est terminée depuis 2011. Bien qu'elle présente certaines limites, cette étude n'a pas mis en évidence de différence de risque entre les patients traités par méthylphénidate et ceux recevant un placebo (voir chapitre V.1.a).
- La mise à disposition de documents d'aide à la prescription et au suivi, téléchargeables à partir du site Internet <http://methylphenidate-guide.eu/fr>, à destination des psychiatres, neurologues pédiatres et médecins généralistes. Ces documents ont été élaborés afin d'aider les prescripteurs à prescrire le méthylphénidate de manière appropriée et à suivre son utilisation.

L'Union européenne finance également le projet Adduce (Attention deficit hyperactivity disorder drugs use chronic effects). Ce projet a pour but d'étudier les effets du méthylphénidate à long terme sur la croissance, le système cardiovasculaire, le système nerveux, l'état psychique et sur le développement des organes reproducteurs. Des études pharmaco-épidémiologiques sont en cours dans le cadre de ce projet^{43,44}.

⁴⁰ Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011 ; 365(20) :1896-1904

⁴¹ Hinshaw SP, Arnold LE; MTA Cooperative Group. ADHD, Multimodal Treatment, and Longitudinal Outcome: Evidence, Paradox, and Challenge. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2015 Jan;6(1):39-52.

⁴² Documents concernant la réévaluation de la balance bénéfique / risque disponibles sur le site de l'EMA :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methylphenidate/human_referral_000100.jsp

⁴³ Inglis SK, Carucci S et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *BMJ Open*. 2016 Apr 26;6(4)

⁴⁴ www.adhd-adduce.org

VII. Les mesures pour favoriser le bon usage

1. Conditions de prescription et de délivrance restreintes

Le méthylphénidate est soumis à des conditions de prescription et de délivrance particulières.

La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour la Ritaline® 10 mg). Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin. Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale annuelle hospitalière datant de moins d'un an.

Le méthylphénidate est un stupéfiant. En conséquence :

- la prescription des médicaments en contenant est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée,
- la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres,
- la délivrance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir,
- le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit,
- une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.

De plus, le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008⁴⁵ pris en application de l'article L162-4-2 du code de la sécurité sociale. Aussi, pour prétendre à la prise en charge par l'Assurance Maladie, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien désigné par le patient, qui sera chargé de la délivrance. L'objectif de cet article est d'améliorer le bon usage en renforçant l'encadrement de la prescription et de la délivrance de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'abus. Ainsi, si les services du contrôle médical de l'Assurance maladie constatent une de ces dérives, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'Assurance Maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale). Ce protocole devra être signé par le patient.

Enfin, depuis le 12 avril 2012⁴⁶, les préparations magistrales, officinales et hospitalières de méthylphénidate ne sont plus autorisées que dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d'adaptation galénique et/ou posologique spécifique à l'enfant de moins de 12 ans, aux adultes souffrant de troubles de la déglutition ou aux adultes dénutris.

2. Information des patients et des prescripteurs

Afin de compléter le programme d'information prévu par le PGR européen, à la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant les médicaments contenant du méthylphénidate ont diffusé en septembre 2012 une lettre d'information⁴⁷ à destination des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription et de délivrance ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate.

⁴⁵ Arrêté du 1^{er} avril 2008 pris en application de l'article 162-4-2 du code de la sécurité sociale, modifié par loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 – article 5
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025104305&dateTexte=20130115>

⁴⁶ JORF n°0134 du 10 juin 2012
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=9EE779A3F579A8C6E36633B700C0FB3C.tpdjo17v_1?cidTexte=JORFTEXT000025990735&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id

⁴⁷ Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance - Lettre aux professionnels de santé (25/09/12) [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

De même, un feuillet d'information à destination des patients et de leur famille⁴⁸ a été élaboré et soumis à l'association de patients concernée. Ce feuillet est remis aux patients et/ou à leur famille par le pharmacien d'officine. Ce document est également disponible sur le site Internet de l'ANSM depuis le 7 juillet 2013.

En avril 2016, dans le cadre du PGR européen, des documents d'aide à la prescription et au suivi du traitement ont également été mis à la disposition des prescripteurs. Ces documents sont téléchargeables à partir d'un site Internet (cf. VI.2. Plan de gestion des risques européen).

3. Evaluation de l'efficacité des mesures de réduction des risques

Ainsi, plusieurs mesures de réduction des risques liés à l'utilisation du méthylphénidate ont été mises en place. Différents indicateurs sont suivis afin de quantifier l'impact des mesures de réduction des risques. Il s'agit de l'évolution :

- des ventes des différentes spécialités contenant du méthylphénidate,
- des données de l'Assurance maladie de spécialités contenant du méthylphénidate, qui permettent notamment de mieux apprécier les pratiques de prescription et certaines caractéristiques des patients traités, en particulier l'âge,
- des effets indésirables, soit rapportés au système national de pharmacovigilance, soit issus d'autres sources d'information, ainsi que du contexte et du profil des patients pour lesquels ils sont rapportés, grâce au suivi national de pharmacovigilance,
- des usages détournés, mésusages et abus, grâce au suivi national d'addictovigilance.

VIII. Conclusions

Le TDAH atteindrait selon les critères diagnostics et les méthodes d'évaluation retenus environ 2% à 5% des enfants d'âge scolaire. Il est à l'origine d'une altération importante des relations avec l'entourage et de l'apprentissage scolaire, et nécessite une prise en charge psychologique, éducative, sociale et familiale en particulier quand les symptômes deviennent un handicap et sont une source de souffrance.

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, en complément des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales, lorsque celles-ci seules s'avèrent insuffisantes.

Les données collectées et présentées dans ce rapport montrent globalement, malgré sa progression, une utilisation du méthylphénidate qui reste faible en comparaison à d'autres pays européens et à la prévalence de la maladie. La poursuite du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place depuis 2006 est justifiée par la population pédiatrique à laquelle il s'adresse, le suivi des mesures de réduction des risques mises en place, la persistance d'une utilisation en initiation chez l'adulte et l'existence de pratiques de mésusage.

⁴⁸ Brochure d'information « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » (17/07/2013) <http://ansm.sante.fr/content/download/50985/657719/version/3/file/Methylph%C3%A9nidate+brochure+patient.pdf>

Lire aussi

- Point d'information - Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques liés à l'administration de Ritaline® ou d'autres médicaments contenant du méthylphénidate (26/01/09) [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-l-agence-europeenne-visant-a-limiter-les-risques-lies-a-l-administration-de-Ritaline-R-ou-d-autres-medicaments-contenant-du-methylphenidate-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-l-agence-europeenne-visant-a-limiter-les-risques-lies-a-l-administration-de-Ritaline-R-ou-d-autres-medicaments-contenant-du-methylphenidate-Point-d-information/(language)/fre-FR)
- Fiche Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance sur le méthylphénidate <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONCERTA-QUASYM-RITALINE>
- HAS Commission de la Transparence : Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé. Avis du 3 octobre 2012 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1334799/ritaline?xtmc=&xtr=5
- HAS. Note de cadrage - Recommandation de bonne pratique « Conduite à tenir devant un enfant ou un adolescent ayant un déficit de l'attention et/ou un problème d'agitation ». Décembre 2012 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1362146/fr/conduite-a-tenir-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-ayant-un-deficit-de-l-attention-et-ou-un-probleme-d-agitation-note-de-cadrage
- HAS. Recommandations - Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1362146/fr/conduite-a-tenir-en-medecine-de-premier-recours-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-susceptible-d-avoir-un-trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite

Liste des figures

Figure 1. Nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour au cours de la période 2012-2014.....	11
Figure 2. Evolution des ventes en France exprimées en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour (déclaration de ventes)	12
Figure 3. Evolution du nombre d'utilisateurs prévalents de méthylphénidate de 2008 à 2014 selon le sexe (données SNIIRAM, Régime Général)	13
Figure 4. Evolution du nombre d'utilisateurs prévalents par âge de 2008 à 2014 (données SNIIRAM, Régime Général)	14
Figure 5. Evolution du nombre d'initiateurs de méthylphénidate de 2008 à 2014 (données SNIIRAM, Régime Général)	14
Figure 6. Evolution du nombre d'initiateurs de traitement de méthylphénidate par catégorie d'âge de 2008 à 2014 (données SNIIRAM, Régime Général)	15
Figure 7. Nombre d'effets indésirables rapportés à la Base nationale de pharmacovigilance au 30 Juin 2015 depuis la commercialisation du méthylphénidate en France	19

Liste des tableaux

Tableau 1. Mode d'exercice des primo-prescripteurs de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général)	16
Tableau 2. Spécialités médicales des médecins libéraux primo-prescripteurs de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général)	16
Tableau 3. Co-médications de médicaments psychotropes chez les sujets initiant un traitement de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général)	16
Tableau 4. Antécédents de pathologies psychiatriques ou de narcolepsie lors de l'initiation de traitement de méthylphénidate (données SNIIRAM, Régime Général) en 2014	17

Annexes

Annexe 1

Lettre aux professionnels de santé (25/09/12) « Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance » [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

Annexe 2

- Brochure d'information (17/07/2013) « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » <http://ansm.sante.fr/content/download/50985/657719/version/3/file/Methylph%C3%A9nidate+brochure+patient.pdf>

Annexe 3

Limites de la notification spontanée

Il est important de signaler qu'il existe une pratique de sous déclaration notoire pour tous les systèmes de vigilance dont le système de pharmacovigilance français. Celle-ci a été estimée dans une approche globale à environ 5 à 10% mais ce taux est éminemment variable en fonction de plusieurs paramètres :

- la nouveauté du médicament : la déclaration des effets indésirables est d'autant plus importante que le médicament a été mis récemment sur le marché, les professionnels de santé étant légitimement plus sensibles à déterminer son profil de sécurité ;
- la gravité de l'effet indésirable : les effets indésirables très graves sont davantage notifiés que ceux qui le sont moins ;
- le caractère inattendu par rapport au profil de sécurité connu du médicament, au terrain ou à la pathologie ;
- le caractère aisément rattachable à un produit de santé, duquel il résulte que des effets exceptionnels en population générale, très graves et bien connus pour certains médicaments sont déclarés de façon quasi exhaustive ;
- la notoriété de l'effet indésirable : il y a toujours une recrudescence des déclarations après médiatisation d'un effet indésirable.